

# CCDR RMT C

APRIL 2009 • VOLUME 36 • ACS-3

AVRIL 2009 • VOLUME 36 • DCC-3

ISSN 1481-8531

**An Advisory Committee Statement (ACS)****National Advisory Committee  
on Immunization (NACI) †****UPDATE ON THE INVASIVE  
MENINGOCOCCAL DISEASE AND  
MENINGOCOCCAL VACCINE CONJUGATE  
RECOMMENDATIONS****Preamble**

*The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.*

†Members: Dr. J. Langley (Chairperson), Dr. B. Warshawsky (Vice-Chairperson), Dr. S. Ismail (Executive Secretary), Ms. A. Hanrahan, Dr. K. Laupland, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. B. Seifert, Dr. D. Skowronski, Dr. B. Tan.

Liaison Representatives: Dr. B. Bell (CDC), Dr. P. Orr (AMMI Canada), Ms. S. Pelletier (CHICA), Ms. K. Pielak (CNCI), Dr. P. Plourde (CATMAT), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. N. Sicard (CPHA), Dr. V. Senikas (SOGC).

Ex-Officio Representatives: Dr. S. Desai (CIRID – Vaccine Preventable Diseases), Dr. P. Varughese (CIRID), Dr. R. Ramsingh (FNIHB), Dr. F. Hindieh (BGTD).

†This statement was prepared by Dr. Bryna Warshawsky, Dr. Shalini Desai and Dr. Joanne Langley and approved by NACI and the Public Health Agency of Canada. NACI gratefully acknowledges the work of Dr. Philippe De Wals for his contribution to the development of the statement.

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif national de  
l'immunisation (CCNI) †****MISE À JOUR DES RECOMMANDATIONS  
CONCERNANT LA MÉNINGOCOCCIE  
ET LE VACCIN CONJUGUÉ  
CONTRE LE MÉNINGOCOQUE****Préambule**

*Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit du fabricant du ou des vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver leur vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.*

†Membres : D<sup>re</sup> J. Langley (présidente), D<sup>r</sup> B. Warshawsky (vice-présidente), D<sup>re</sup> S. Virani (secrétaire exécutive), M<sup>me</sup> A. Hanrahan, D<sup>r</sup> K. Laupland, D<sup>re</sup> A. McGeer, D<sup>re</sup> S. McNeil, D<sup>r</sup> B. Seifert, D<sup>r</sup> D. Skowronski, D<sup>r</sup> B. Tan.

Représentants de liaison : D<sup>re</sup> B. Bell (CDC), D<sup>r</sup> P. Orr (AMMI Canada), M<sup>me</sup> S. Pelletier (CHICA), M<sup>me</sup> K. Pielak (CCII), D<sup>r</sup> P. Plourde (CCMTMV), D<sup>re</sup> S. Rechner (CMFC), D<sup>r</sup> M. Salvadori (SCP), D<sup>r</sup> D. Scheifele (CAIRE), D<sup>r</sup> N. Sicard (ACSP), D<sup>r</sup> V. Senikas (SOGC).

Représentants d'office : D<sup>re</sup> S. Desai (CIMRI – Maladies évitables par la vaccination), D<sup>r</sup> P. Varughese (CIMRI), D<sup>r</sup> R. Ramsingh (DGSPNI), D<sup>r</sup> F. Hindieh (DPBTG).

†La présente déclaration a été rédigée par la D<sup>re</sup> Bryna Warshawsky, la D<sup>re</sup> Shalini Desai et la D<sup>re</sup> Joanne Langley et a été approuvée par le CCNI et l'Agence de la santé publique du Canada. Le CCNI remercie sincèrement le D<sup>r</sup> Philippe De Wals pour avoir contribué à l'élaboration de la déclaration.

## Introduction

This statement provides an update with regard to meningococcal disease and the currently available quadrivalent conjugate meningococcal vaccine, Menactra® (sanofi pasteur) and makes additional recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. This statement will:

- Review past National Advisory Committee on Immunization (NACI) recommendations regarding meningococcal vaccines;
- Update the Canadian epidemiology of meningococcal disease with data up to and including 2006;
- Provide an update of the meningococcal vaccination schedules used in Canada;
- Define indicators of immunogenicity for meningococcal disease;
- Update information about Menactra® with regard to immunogenicity and safety;
- Recommend that a routine dose of a meningococcal conjugate vaccine be offered in early adolescence;
- Recommend the quadrivalent conjugate meningococcal vaccine for children with primary antibody deficiencies who are two years of age or older; and
- Outline outstanding research questions.

## Overview of Past National Advisory Committee on Immunization Recommendations on Meningococcal Vaccines

Since 2001, NACI has recommended the use of meningococcal C conjugate vaccine for infants (i.e. children < 1 year of age), children from 1-4 years of age, adolescents and young adults. NACI recommended that the vaccine be considered for children ≥ 5 years of age who have not reached adolescence<sup>(1)</sup>.

In May 2007, NACI recommended the use of conjugate meningococcal vaccine for serogroups A, C, Y and W135 (quadrivalent conjugate meningococcal vaccine – Menactra®) for immunization of persons 2-55 years of age in the following high-risk groups:

## Introduction

La présente déclaration fournit des données à jour concernant la méningococcie et le vaccin quadrivalent conjugué contre le méningocoque actuellement disponible, Menactra<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur), et renferme des recommandations additionnelles relatives à l'utilisation des vaccins conjugués contre le méningocoque. La déclaration présente :

- un survol des recommandations antérieures du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) concernant les vaccins antiméningococciques;
- de l'information récente sur l'épidémiologie de la méningococcie au Canada au moyen de données allant jusqu'à 2006, inclusivement;
- de l'information à jour sur les calendriers de vaccination contre le méningocoque employés au Canada;
- une description des indicateurs de l'immunogénicité pour la méningococcie;
- de l'information à jour concernant l'immunogénicité et l'innocuité de Menactra<sup>MD</sup>;
- une recommandation concernant l'administration systématique d'une dose de vaccin conjugué contre le méningocoque au début de l'adolescence;
- une recommandation concernant l'administration du vaccin quadrivalent conjugué contre le méningocoque pour les enfants âgés de plus de deux ans présentant un déficit primaire en anticorps;
- des recommandations à l'égard des priorités de recherche.

## Survol des recommandations antérieures du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) concernant les vaccins antiméningococciques

Depuis 2001, le CCNI recommande l'utilisation du vaccin conjugué contre le méningocoque de séro groupe C chez les nourrissons (enfants de < 1 an), les enfants de 1 à 4 ans, les adolescents et les jeunes adultes. Le CCNI recommandait que l'administration du vaccin soit envisagée chez les enfants de ≥ 5 ans qui n'avaient pas atteint l'adolescence<sup>(1)</sup>.

En mai 2007, le CCNI recommandait l'utilisation du vaccin conjugué contre les sérogroupes A, C, Y et W135 du méningocoque (vaccin antiméningococcique quadrivalent conjugué, Menactra<sup>MD</sup>) chez les personnes de 2 à 55 ans qui faisaient partie des groupes à risque élevé suivants :

- Persons with anatomic or functional asplenia;
- Persons who have complement, properdin or factor D deficiencies;
- Travellers when meningococcal vaccine is indicated or required, including pilgrims to the Hajj in Mecca;
- Research, industrial and clinical laboratory personnel who are routinely exposed to *N. meningitidis*; and
- Military recruits.

In addition the vaccine was recommended for close contacts of persons with invasive meningococcal disease (IMD) caused by serogroups A, Y or W135, and for the control of outbreaks caused by these serogroups. NACI also stated that the quadrivalent conjugate meningococcal vaccine could be considered for individuals with HIV, as well as for high-risk individuals, as defined above, who are  $\geq 56$  years of age. For routine immunization of adolescents 11-24 years of age, NACI recommended use of a meningococcal C conjugate vaccine unless local epidemiology warranted the use of Menactra<sup>®(2)</sup>.

In November 2007, NACI recommended that if meningococcal C conjugate vaccine is given to infants < 12 months of age, a booster dose should be given in the second year of life (from 12 to 23 months of age). This replaced NACI's previous recommendation for infants that stated that one dose of a primary infant immunization series of meningococcal C conjugate vaccine be given after 5 months of age<sup>(3)</sup>.

#### **Epidemiology of Meningococcal Disease in Canada**

Invasive meningococcal disease (IMD) is endemic to Canada. The epidemiology of IMD changes over time and varies depending on geographic location, season and age. Serogroup C can occur as sporadic cases or as part of community outbreaks, whereas serogroups Y and W135 tend to occur sporadically. Serogroup A is mainly a risk for travelers to endemic areas. Winter is typically a time of increased incidence. Various ages are affected differently in terms of incidence, as well as with respect to circulating serogroups that cause disease.

- personnes présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle;
- personnes présentant un déficit en complément, en properdine ou en facteur D;
- voyageurs pour qui le vaccin contre le méningocoque est indiqué ou requis, notamment les pèlerins qui se rendent à La Mecque durant le hajj;
- employés de laboratoires de recherche, de laboratoires industriels ou de laboratoires cliniques fréquemment exposés à *N. meningitidis*;
- recrues militaires.

De plus, le vaccin était recommandé chez les contacts étroits des personnes atteintes d'une méningococcie invasive (MI) causée par les sérogroupes A, C, Y ou W135 et pour lutter contre les épidémies attribuables à ces sérogroupes. Le CCNI affirmait également que le vaccin antiméningococcique quadrivalent conjugué pouvait être envisagé chez les personnes infectées par le VIH ainsi que chez les personnes à risque élevé (définies ci-dessus) de  $\geq 56$  ans. Pour la vaccination systématique des personnes de 11 à 24 ans, le CCNI recommandait le recours au vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C, à moins que les données épidémiologiques locales ne justifient l'utilisation de Menactra<sup>MD(2)</sup>.

En novembre 2007, le CCNI recommandait que, si le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C était donné aux nourrissons de < 12 mois, une dose de rappel leur soit administrée au cours de la deuxième année de vie (entre 12 et 23 mois). Cette recommandation remplaçait la précédente voulant qu'une dose de la série primaire du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C soit donnée après l'âge de 5 mois<sup>(3)</sup>.

#### **Épidémiologie de la méningococcie au Canada**

La méningococcie invasive (MI) est endémique au Canada. L'épidémiologie de la MI change au fil du temps et varie selon la région géographique, la saison et l'âge. Le sérotype C peut être à l'origine de cas sporadiques ou d'épidémies communautaires, alors que les sérogroupes Y et W135 sont généralement associés à des cas sporadiques. Le sérotype A constitue un danger principalement pour les voyageurs qui se rendent dans une région d'endémie. L'incidence est généralement plus élevée en hiver. On observe, selon l'âge, une variation de l'incidence ainsi que des sérogroupes en circulation qui provoquent la maladie.



Since the 1950's the overall incidence of IMD in Canada has remained <2.1 cases per 100 000 population per year (range 0.5 – 2.1 per 100, 000). Over the 12 years from 1995-2006, the incidence of IMD has averaged 0.77 cases per 100 000 population per year. On average, 235 cases have been reported annually. Using the 12 year average, the highest incidence is observed in infants < 1 year of age (8.7 cases per 100 000), followed by children 1-4 years of age (2.3 per 100,000). The rates decrease until adolescence and peak again in 15-19-year-olds (1.9 per 100,000) and 20-24-year-olds (1.0 per 100,000).

Figure 1 illustrates the trends in incidence of IMD by serogroup and year. Table 1 allows for a comparison of 12-year average rates and numbers of IMD cases for 1995-2006 compared to 2006, the most recent year for which there is complete data. Median ages and case fatality rates are also provided. Table 2 provides a breakdown of the IMD cases and rates by serogroup and province / territory for 2006. Table 3 provides the same data for a 12-year period from 1995-2006. Table 4 provides the IMD number and rates by serogroup and age group for 2006. The data for the figure and tables is derived from the national reporting system which receives and integrates reports from all provinces and territories<sup>(4)</sup>. The figure and tables illustrate the following serogroup specific information:

**Serogroup C:** Outbreaks of serogroup C were fairly common in the past. Between 1999 and 2001, 8 outbreaks of serogroup C meningococcal disease occurred in Canada<sup>(5)</sup>. In more recent years, there has been a significant decline in incidence of serogroup C IMD, likely, although not conclusively, due to the introduction of meningococcal C conjugate vaccine in routine vaccination programs and/or catch-up programs or mass immunization campaigns in all provinces and territories (see Table 5 for vaccination schedules in the provinces and territories).

**Serogroup B:** After serogroup C, serogroup B has caused the second highest burden of disease within Canada. Rates are particularly high in infants and children < 4 years of age, but disease can occur at any age. In 2006, Québec had a higher rate of sero-

Depuis les années 1950, l'incidence globale de la MI au Canada demeure inférieure à 2,1 cas pour 100 000 habitants par année (0,5-2,1 pour 100 000). Au cours des 12 années entre 1995 et 2006, l'incidence de la MI était en moyenne de 0,77 cas pour 100 000 habitants par année. En moyenne, 235 cas ont été déclarés par année. Selon la moyenne des 12 années, l'incidence la plus élevée s'observe chez les nourrissons de < 1 an (8,7 cas pour 100 000), suivie des enfants de 1 à 4 ans (2,3 pour 100 000). Les taux diminuent jusqu'à l'adolescence, puis atteignent un nouveau sommet chez les 15 à 19 ans (1,9 pour 100 000) et les 20 à 24 ans (1,0 pour 100 000).

La figure 1 illustre les tendances de l'incidence de la MI selon le séroroupe et l'année. Le tableau 1 présente une comparaison du taux d'incidence de la MI et du nombre de cas moyens sur 12 ans, soit de 1995 à 2006, comparativement à 2006, année la plus récente pour laquelle on dispose de données complètes. L'âge médian et le taux de létalité sont aussi indiqués. Le tableau 2 répartit le nombre de cas et le taux d'incidence de la MI par séroroupe et province/territoire pour 2006. Le tableau 3 présente les mêmes données pour la période de 12 ans entre 1995 et 2006. Le tableau 4 indique le nombre de cas et le taux d'incidence de la MI par séroroupe et groupe d'âge pour 2006. Les données contenues dans les figures et tableaux proviennent du système de déclaration national, qui reçoit et intègre les rapports de l'ensemble des provinces et territoires<sup>(4)</sup>. Ces données concernent les sérogroupe suivants :

**Serogroupe C :** Les éclosions causées par le séroroupe C étaient assez fréquentes dans le passé. Entre 1999 et 2001, huit éclosions de méningocoque à séroroupe C sont survenues au Canada<sup>(5)</sup>. Plus récemment, on a noté une baisse significative de l'incidence de la MI à séroroupe C. Bien qu'aucune donnée ne le confirme, cette baisse est probablement attribuable à l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque de séroroupe C dans les programmes de vaccination systématique et/ou de rattrapage ou aux campagnes de vaccination de masse dans l'ensemble des provinces et territoires (voir le tableau 5 pour connaître le calendrier de vaccination dans les provinces et territoires).

**Serogroupe B :** Après le séroroupe C, c'est le séroroupe B qui est associé au fardeau de maladie le plus élevé au Canada. Les taux sont particulièrement élevés chez les nourrissons et les enfants de < 4 ans, mais la maladie peut survenir à tout âge. En 2006, le Québec affichait un taux



group B disease compared to other provinces. Since 2003, Québec has seen the introduction and increase of a strain of serogroup B *Neisseria meningitidis* identified as B:17:P1.19 sequence type ST-269<sup>(6)</sup>. From March 2003 to June 2005, 38 cases of IMD have been attributed to this strain. Approximately 45% of the patients were aged 10 to 19 years and 26% were aged 20 to 39. The increase in serogroup B IMD two years after the introduction of a mass meningococcal vaccination program using conjugate C meningococcal vaccine for individuals 2 months to 20 years of age raises the possibility of serogroup replacement. The observed change in epidemiology could also be due to natural fluctuations in the circulating clones or due to capsular switching. There is currently no vaccine available in Canada for serogroup B.

**Serogroup Y:** Rates and numbers of serogroup Y IMD have remained stable over time. Cases of serogroup Y IMD have a higher median age because of the number of cases in the 25 - 65 and >65 age groups; however, serogroup Y IMD can occur at any age.

**Serogroup W135 and A:** These serogroups remain rare in Canada.

de méningococcie à sérogroupe B plus élevé que dans les autres provinces. En 2003, une nouvelle souche de *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B a fait son apparition au Québec et est en hausse depuis : la souche B:17:P1.19, type ST-269<sup>(6)</sup>. De mars 2003 à juin 2005, 38 cas de MI ont été attribués à cette souche. Environ 45 % des patients étaient âgés de 10 à 19 ans, et 26 %, de 20 à 39 ans.

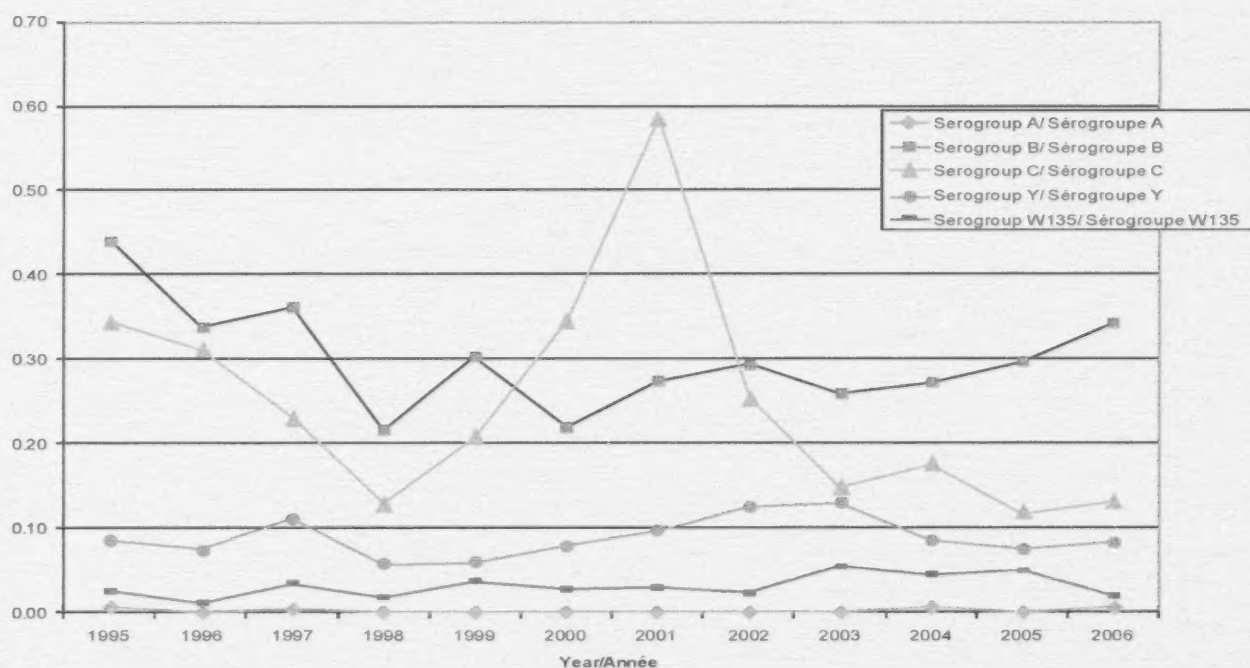
L'augmentation du nombre de cas de MI à sérogroupe B observée 2 ans après l'introduction du programme de vaccination de masse des personnes de 2 mois à 20 ans au moyen d'un vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C laisse entrevoir la possibilité d'un remplacement de sérogroupe. Le changement observé dans l'épidémiologie pourrait aussi s'expliquer par des fluctuations naturelles des clones en circulation ou par une commutation de capsule. Aucun vaccin contre le sérogroupe B n'est actuellement offert au Canada.

**Serogroupe Y :** Le taux d'incidence et le nombre de cas de MI à sérogroupe Y restent stables. L'âge médian des cas est plus élevé parce que ce sérogroupe frappe davantage de personnes dans le groupe des 25 à 65 ans et celui des > 65 ans. Cependant, la MI à sérogroupe Y survient à tout âge.

**Serogroupe W135 et A :** Ces sérogroupe demeurent rares au Canada.

**Figure 1 – Incidence rates of invasive meningococcal disease by serogroup and year, 1995-2006<sup>(4)</sup>**

**Figure 1 – Taux d'incidence de la méningococcie invasive selon le sérogroupe et l'année, 1995-2006<sup>(4)</sup>**



**Table 1 – Summary of epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada in 2006 and between 1995 and 2006 by serogroups<sup>(4)</sup>.**

**Tableau 1 – Résumé de l'épidémiologie de la méningococcie invasive au Canada en 2006 et entre 1995 et 2006, par sérogroupes<sup>(4)</sup>.**

Serogroup	2006		1995 – 2006			
	Number of cases	Incidence (IMD cases/ 100,000 population)	Average annual number of cases (range)	Average annual incidence (IMD cases/ 100 000 population)	Median Age in years	Case Fatality Rate
<b>C</b>	43	0.13	76 (38-182)	0.25	19	13%
<b>B</b>	110	0.34	93 (65-29)	0.3	13	6%
<b>Y</b>	27	0.08	27 (17-41)	0.09	44	6%
<b>W135</b>	6	0.02	9 (3-17)	0.03	19	6%
<b>A</b>	2	0.01	1 (0-2)	0.002	48	No deaths reported

Sérogroupe	2006		1995 – 2006			
	Nombre de cas	Incidence (Cas de MI /100 000 habitants)	Nombre de cas annuels moyen (intervalle)	Incidence annuelle moyenne (Cas de MI /100 000 habitants)	Âge médian en années	Taux de létalité
<b>C</b>	43	0,13	76 (38-182)	0.25	19	13 %
<b>B</b>	110	0,34	93 (65-29)	0,3	13	6 %
<b>Y</b>	27	0,08	27 (17-41)	0,09	44	6 %
<b>W135</b>	6	0,02	9 (3-17)	0,03	19	6 %
<b>A</b>	2	0,01	1 (0-2)	0,002	48	Aucun décès signalé

**Table 2 – Invasive meningococcal disease incidence per 100,000 population and number of cases, by Serogroup and Province/Territory, 2006<sup>(4)</sup>**

**Tableau 2 – Incidence de la méningococcie invasive pour 100 000 habitants et nombre de cas, par séro groupe et province/territoire, 2006<sup>(4)</sup>**

Province/Territory	BC	AB	SK	MB	ON	QC	NB	NS	PE	NL	YK	NT	NU	Total
Incidence (Number of cases)	0.51 (21)	0.42 (14)	0.52 (5)	0.17 (2)	0.53 (64)	1.15 (87)	0.82 (6)	0.33 (3)	0 (0)	0.99 (5)	0 (0)	2.41 (1)	6.79 (2)	0.66 (210)
Serogroup A	0.05 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.01 (2)
Serogroup B	0.17 (7)	0.27 (9)	0.31 (3)	0.17 (2)	0.22 (27)	0.74 (56)	0.41 (3)	0.11 (1)	0 (0)	0.40 (2)	0 (0)	2.41 (1)	6.79 (2)	0.36 (113)
Serogroup C	0.10 (4)	0 (0)	0.10 (1)	0 (0)	0.14 (17)	0.27 (20)	0.14 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.13 (43)
Serogroup Y	0.12 (5)	0.09 (3)	0.10 (1)	0 (0)	0.11 (13)	0.03 (2)	0 (0)	0.11 (1)	0 (0)	0.40 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.09 (27)
Serogroup W-135	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.03 (3)	0.01 (1)	0.27 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.02 (6)
Other Serogroups	0.07 (3)	0.06 (2)	0 (0)	0 (0)	0.03 (4)	0.11 (8)	0 (0)	0.11 (1)	0 (0)	0.20 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.06 (19)

Province/territoire	BC	AB	SK	MB	ON	QC	NB	NS	PE	NL	YK	NT	NU	Total
Incidence (Nombre de cas)	0.51 (21)	0.42 (14)	0.52 (5)	0.17 (2)	0.53 (64)	1.15 (87)	0.82 (6)	0.33 (3)	0 (0)	0.99 (5)	0 (0)	2.41 (1)	6.79 (2)	0.66 (210)
Sérogroupe A	0.05 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.01 (2)
Sérogroupe B	0.17 (7)	0.27 (9)	0.31 (3)	0.17 (2)	0.22 (27)	0.74 (56)	0.41 (3)	0.11 (1)	0 (0)	0.40 (2)	0 (0)	2.41 (1)	6.79 (2)	0.36 (113)
Sérogroupe C	0.10 (4)	0 (0)	0.10 (1)	0 (0)	0.14 (17)	0.27 (20)	0.14 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.13 (43)
Sérogroupe Y	0.12 (5)	0.09 (3)	0.10 (1)	0 (0)	0.11 (13)	0.03 (2)	0 (0)	0.11 (1)	0 (0)	0.40 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.09 (27)
Sérogroupe W-135	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.03 (3)	0.01 (1)	0.27 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.02 (6)
Autres sérogroupes	0.07 (3)	0.06 (2)	0 (0)	0 (0)	0.03 (4)	0.11 (8)	0 (0)	0.11 (1)	0 (0)	0.20 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.06 (19)



**Table 3 – Average invasive meningococcal disease incidence per 100,000 population and number of cases, by Serogroup and Province/Territory, 1995-2006<sup>(4)</sup>**

**Tableau 3 – Incidence moyenne de la méningococcie invasive pour 100 000 habitants et nombre de cas, par séroroupe et province/territoire, 1995-2006<sup>(4)</sup>**

Province/Territory	BC	AB	SK	MB	ON	QC	NB	NS	PE	NL	YK	NT	NU	Total
Incidence (Number of cases)	0.83 (34)	1.03 (31)	0.5 (5)	0.69 (8)	0.63 (75)	0.91 (67)	0.72 (5)	0.56 (5)	0.12 (0.2)	0.80 (5)	0.54 (0.2)	1.6 (0.7)	1.3 (0.4)	0.76 (235)
Serogroup A	0.004 (2)	0 (0)	0.22 (2.2)	0 (0)	0.004 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.01 (0.6)
Serogroup B	0.27 (11.1)	0.23 (6.7)	0.22 (2.2)	0.27 (3.1)	0.20 (23)	0.53 (39)	0.41 (3)	0.2 (2)	0.06 (0.1)	0.24 (1.3)	0.27 (0.7)	0.6 (0.3)	1.3 (0.4)	0.3 (93)
Serogroup C	0.32 (13)	0.6 (18)	0.13 (1.3)	0.17 (2)	0.19 (22)	0.24 (17)	0.13 (1)	0.08 (0.8)	0 (0)	0.18 (1)	0.27 (0.7)	0.4 (0.2)	0 (0)	0.25 (76)
Serogroup Y	0.1 (4)	0.08 (2.4)	0.07 (0.7)	0.08 (0.9)	0.10 (12)	0.07 (5)	0.08 (0.6)	0.09 (0.8)	0.06 (0.1)	0.1 (0.5)	0 (0)	0.19 (0.1)	0 (0)	0.09 (27)
Serogroup W-135	0.03 (1.3)	0.03 (0.9)	0.02 (0.2)	0.02 (0.3)	0.05 (5)	0.01 (1)	0.03 (0.2)	0.01 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.03 (9)
Other Serogroups	0.09 (3.7)	0.11 (3.2)	0.07 (0.7)	0.15 (1.7)	0.11 (12)	0.05 (4)	0.07 (0.5)	0.13 (1.3)	0 (0)	0.26 (1.4)	0 (0)	0.4 (0.2)	0 (0)	0.1 (29)

Province/territoire	BC	AB	SK	MB	ON	QC	NB	NS	PE	NL	YK	NT	NU	Total
Incidence (Nombre de cas)	0.83 (34)	1.03 (31)	0.5 (5)	0.69 (8)	0.63 (75)	0.91 (67)	0.72 (5)	0.56 (5)	0.12 (0.2)	0.80 (5)	0.54 (0.2)	1.6 (0.7)	1.3 (0.4)	0.76 (235)
Sérogroupe A	0.004 (2)	0 (0)	0.22 (2.2)	0 (0)	0.004 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.01 (0.6)
Sérogroupe B	0.27 (11.1)	0.23 (6.7)	0.22 (2.2)	0.27 (3.1)	0.20 (23)	0.53 (39)	0.41 (3)	0.2 (2)	0.06 (0.1)	0.24 (1.3)	0.27 (0.7)	0.6 (0.3)	1.3 (0.4)	0.3 (93)
Sérogroupe C	0.32 (13)	0.6 (18)	0.13 (1.3)	0.17 (2)	0.19 (22)	0.24 (17)	0.13 (1)	0.08 (0.8)	0 (0)	0.18 (1)	0.27 (0.7)	0.4 (0.2)	0 (0)	0.25 (76)
Sérogroupe Y	0.1 (4)	0.08 (2.4)	0.07 (0.7)	0.08 (0.9)	0.10 (12)	0.07 (5)	0.08 (0.6)	0.09 (0.8)	0.06 (0.1)	0.1 (0.5)	0 (0)	0.19 (0.1)	0 (0)	0.09 (27)
Sérogroupe W-135	0.03 (1.3)	0.03 (0.9)	0.02 (0.2)	0.02 (0.3)	0.05 (5)	0.01 (1)	0.03 (0.2)	0.01 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.03 (9)
Autres sérogroupes	0.09 (3.7)	0.11 (3.2)	0.07 (0.7)	0.15 (1.7)	0.11 (12)	0.05 (4)	0.07 (0.5)	0.13 (1.3)	0 (0)	0.26 (1.4)	0 (0)	0.4 (0.2)	0 (0)	0.1 (29)

**Table 4 – Invasive meningococcal disease Incidence per 100,000 population in Canada by Serogroup and Age Group, 2006<sup>(4)</sup>**

**Tableau 4 – Incidence de la méningococcie invasive pour 100 000 habitants au Canada, par séro groupe et groupe d'âge, 2006<sup>(4)</sup>**

Province/Territory	< 1 yr	1-4 yrs	5-9 yrs	10-14 yrs	15-19 yrs	20-24 yrs	25-64 yrs	65+ yrs	Total
Incidence (Number of Cases)	7.83 (27)	1.82 (25)	0.43 (8)	0.48 (10)	1.43 (31)	1.24 (28)	0.30 (54)	0.62 (27)	0.64 (210)
Serogroup A	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.01 (1)	0.02 (1)	0.01 (2)
Serogroup B	6.38 (22)	1.31 (18)	0.33 (6)	0.24 (5)	0.97 (21)	0.80 (18)	0.09 (17)	0.14 (6)	0.34 (113)
Serogroup C	0.58 (2)	0.15 (2)	0.05 (1)	0.05 (1)	0.23 (5)	0.27 (6)	0.12 (22)	0.09 (4)	0.13 (43)
Serogroup Y	0 (0)	0.22 (3)	0 (0)	0 (0)	0.18 (4)	0.04 (1)	0.05 (9)	0.23 (10)	0.08 (27)
Serogroup W-135	0 (0)	0.07 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.04 (1)	0 (0)	0.09 (4)	0.02 (6)
Other Serogroups	0.87 (3)	0.07 (1)	0.05 (1)	0.19 (4)	0.05 (1)	0.09 (2)	0.03 (5)	0.05 (2)	0.02 (19)

Province/territoire	< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	20-24 ans	25-64 ans	65 ans et +	Total
Incidence (Nombre de cas)	7,83 (27)	1,82 (25)	0,43 (8)	0,48 (10)	1,43 (31)	1,24 (28)	0,30 (54)	0,62 (27)	0,64 (210)
Sérogroupe A	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,01 (1)	0,02 (1)	0,01 (2)
Sérogroupe B	6,38 (22)	1,31 (18)	0,33 (6)	0,24 (5)	0,97 (21)	0,80 (18)	0,09 (17)	0,14 (6)	0,34 (113)
Sérogroupe C	0,58 (2)	0,15 (2)	0,05 (1)	0,05 (1)	0,23 (5)	0,27 (6)	0,12 (22)	0,09 (4)	0,13 (43)
Sérogroupe Y	0 (0)	0,22 (3)	0 (0)	0 (0)	0,18 (4)	0,04 (1)	0,05 (9)	0,23 (10)	0,08 (27)
Sérogroupe W-135	0 (0)	0,07 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,04 (1)	0 (0)	0,09 (4)	0,02 (6)
Autres sérogroupes	0,87 (3)	0,07 (1)	0,05 (1)	0,19 (4)	0,05 (1)	0,09 (2)	0,03 (5)	0,05 (2)	0,02 (19)

## Meningococcal vaccination schedules used in Canada

Table 5 provides the most current immunization schedules for meningococcal disease by province / territory. Provinces began implementing routine meningococcal C conjugate vaccination programs in 2002. Full implementation across Canada had occurred by the beginning of 2007.

**Table 5 – Meningococcal vaccination schedules by province / territory as of September 2008<sup>(7)</sup>**

## Calendriers de vaccination contre le méningocoque employés au Canada

Le tableau 5 présente les calendriers de vaccination contre le méningocoque les plus récents par province/territoire. Les provinces ont commencé à mettre en œuvre des programmes de vaccination systématique par le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C en 2002. Au début de 2007, la mise en œuvre de tels programmes avait été réalisée dans l'ensemble des provinces et territoires.

**Tableau 5 – Calendriers de vaccination contre le méningocoque en vigueur en septembre 2008, par province/territoire<sup>(7)</sup>**

Province/Territory	Schedule for routine meningococcal C conjugate	Product and schedule for catch-up
British Columbia	2 and 12 months	Meningococcal C conjugate • Grade 6
Alberta	2, 4 and 12 months	Mass immunization campaign in 2001 targeting 2 - 24 year-olds using bivalent (A + C) polysaccharide meningococcal vaccine. For children less than 2 years of age, meningococcal C conjugate vaccine was used <sup>(8)</sup>
Saskatchewan	12 months	Meningococcal C conjugate • 4 - 6 years of age • Grade 6
Manitoba	As of January 1, 2009, offered at 12 months of age Prior to January 1, 2009, offered to children in Grade 4	
Ontario	12 months	Meningococcal C conjugate • Grade 7 • 15 - 19 years of age
Québec	12 months	Mass immunization campaign in 2001 targeting 2 months - 20-year-olds using meningococcal C conjugate vaccine
New Brunswick	12 months	Quadrivalent conjugate meningococcal vaccine • Grade 9
Nova Scotia	12 months	Meningococcal C conjugate • Grade 7 • 14 to 16 years of age
Prince Edward Island	12 months	Quadrivalent conjugate meningococcal vaccine • Grade 9
Newfoundland	12 months	Meningococcal C conjugate • Grade 4 • Grade 9
North West Territories	2 and 12 months	Meningococcal C conjugate • Children < 5 years of age • Grade 9 Conjugate meningococcal vaccine for serogroups A, C, Y and W135 • For students attending post-secondary schools outside of the North West Territories



Yukon	2 and 6 months	Meningococcal C conjugate • Grade 9 • Post secondary school students leaving school and / or not previously vaccinated
Nunavut	12 months	Meningococcal C conjugate • 14 to 16 years of age

Province/territoire	Calendrier d'administration systématique du vaccin conjugué contre le sérogroupe C	Produit et calendrier utilisés pour la vaccination de rattrapage
Colombie-Britannique	2 et 12 mois	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C • 6 <sup>e</sup> année
Alberta	2, 4 et 12 mois	En 2001, campagne de vaccination de masse des 2 à 24 ans contre le méningocoque au moyen d'un vaccin polysaccharidique bivalent (A + C). Chez les enfants de < 2 ans, le vaccin conjugué contre le sérogroupe C a été utilisé <sup>(8)</sup>
Saskatchewan	12 mois	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C • 4 à 6 ans • 6 <sup>e</sup> année
Manitoba	Depuis le 1 <sup>er</sup> janvier 2009, offert à l'âge de 12 mois Avant le 1 <sup>er</sup> janvier 2009, offert aux enfants de 4 <sup>e</sup> année	
Ontario	12 mois	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C • 7 <sup>e</sup> année • 15 à 19 ans
Québec	12 mois	En 2001, campagne de vaccination de masse des personnes de 2 mois à 20 ans au moyen du vaccin conjugué contre le sérogroupe C
Nouveau- Brunswick	12 mois	Vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque • 9 <sup>e</sup> année
Nouvelle-Écosse	12 mois	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C • 7 <sup>e</sup> année • 14 à 16 ans
Île-du-Prince-Édouard	12 mois	Vaccin quadrivalent conjugué contre le méningocoque • 9 <sup>e</sup> année
Terre-Neuve	12 mois	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C • 4 <sup>e</sup> année • 9 <sup>e</sup> année
Territoire du Nord-Ouest	2 et 12 mois	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C • Enfants de < 5 ans • 9 <sup>e</sup> année Vaccin conjugué contre les sérogroupe A, C, Y et W135 • Pour les élèves qui fréquentent un établissement post-secondaire à l'extérieur des Territoires du Nord-Ouest
Yukon	2 et 6 mois	Meningococcal C conjugate • 9 <sup>e</sup> année • Élèves de niveau post-secondaire ayant quitté l'école et/ou n'ayant jamais été vaccinés
Nunavut	12 mois	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C • 14 à 16 ans

### Indicators of immunogenicity for meningococcal disease

Regulatory approval of conjugated vaccines for meningococcal disease has been based primarily on short-term immunogenicity studies<sup>(9)</sup>. It would be difficult to conduct efficacy and effectiveness studies because of the relative rarity of meningococcal disease. The immunogenicity outcomes that are most commonly used for this purpose are serum bactericidal antibody (SBA) levels using either human or rabbit serum as a source of complement, and enzyme linked immunosorbent assays (ELISA).

SBA levels are the standard measure used to determine susceptibility and immunity to IMD. These measure the titres of bactericidal antibody in a serum sample that can kill a proportion of a particular strain of *N. meningitidis* in a specified time frame. This test is done *in vitro* in the presence of added complement. Traditionally, human serum has been the exogenous complement source for this assay. Using human serum complement, a human serum bactericidal antibody (hSBA) titre of  $\geq 1:4$  has been found to correlate with protection against serogroup C meningococcal disease<sup>(10)</sup>. Baby rabbit serum, which is more readily available, has replaced human complement in more recent studies. A baby rabbit serum bactericidal antibody (rSBA) titre of  $\geq 1:8$  has been proposed as a correlate of short-term immunity against serogroup C IMD<sup>(11)</sup>. Geometric mean titres (GMTs) of SBA are also reported as a measure of immune response to meningococcal vaccine. ELISA tests are used to determine the serogroup C meningococcal polysaccharide specific IG concentrations<sup>(12)</sup> which can be expressed as geometric mean antibody concentrations (GMC). ELISA methodology is also available to assess meningococcal C IgG antibody avidity<sup>(13)</sup>.

Although immunogenicity studies likely predict short-term effectiveness, their ability to determine long-term effectiveness is uncertain. Additionally, immunogenicity studies do not predict the impact of vaccination on carriage and herd immunity. There are no immunologic correlates of protection for the serogroups A, Y or W135.

### Indicateurs de l'immunogénicité pour la méningococcie

L'approbation réglementaire des vaccins antiméningococciques conjugués est principalement basée sur des études d'immunogénicité à court terme<sup>(9)</sup>. Il serait difficile de mener des études d'efficacité en raison de la rareté relative de la méningococcie. Les critères d'évaluation de l'immunogénicité le plus souvent employés à cette fin sont les titres d'anticorps bactéricides sériques (ABS), mesurés à l'aide de sérum humain ou de sérum de lapereau comme source de complément, et les épreuves de dosage immunoenzymatique (ELISA).

Les titres d'ABS sont la mesure standard employée pour déterminer la réceptivité et l'immunité à l'égard de la MI. On mesure, dans un échantillon de sérum, le titre d'anticorps bactéricides qui peut tuer une partie d'une souche particulière de *N. meningitidis* dans une période donnée. Le titrage s'effectue *in vitro* en présence de complément ajouté. Auparavant, le sérum humain constituait la source de complément exogène dans cette épreuve. Lorsqu'on emploie le sérum humain comme source de complément, un titre d'ABS  $\geq 1:4$  est corrélé à une protection contre la méningococcie à sérogroupe C<sup>(10)</sup>. Le sérum de lapereau, plus facile à se procurer, a remplacé le sérum humain dans les études les plus récentes. Un titre d'ABS  $\geq 1:8$  a été proposé comme corrélat de l'immunité à court terme contre le sérogroupe C lorsqu'on se sert de sérum de lapereau comme source de complément<sup>(11)</sup>. Le titre moyen géométrique (TMG) des ABS est également utilisé pour mesurer la réponse immunitaire au vaccin contre le méningocoque. Les épreuves ELISA servent à déterminer les concentrations d'immunoglobulines (Ig) anti-polysaccharidiques spécifiques contre le méningocoque de sérogroupe C<sup>(12)</sup>, qui peuvent s'exprimer sous forme de concentrations moyennes géométriques (CMG) des anticorps. Il existe aussi des épreuves ELISA pour mesurer l'avidité des anticorps IgG dirigés contre le méningocoque de sérogroupe C<sup>(13)</sup>.

Les études d'immunogénicité permettent probablement de prévoir l'efficacité à court terme, mais il n'existe aucune certitude qu'elles permettent de prévoir l'efficacité à long terme. De plus, les études d'immunogénicité ne permettent pas de prévoir l'impact de la vaccination sur le portage et l'immunité collective. Il n'existe pas de corrélats immunologiques de la protection pour les sérogroupe A, Y et W135.

### **Update on the Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccine for Serogroup A, C, Y and W135**

The quadrivalent conjugate meningococcal vaccine, Menactra® (sanofi-pasteur), was approved for use in May 2006. In May 2007, NACI recommended the vaccine for individuals at high risk for meningococcal disease and advised that the vaccine be considered where warranted based on local epidemiology for routine immunization of 11-24-year olds<sup>(2)</sup>. As can be seen from Table 5, two provinces use Menactra® for their catch-up program in Grade 9. The following provides an update with regard to the immunogenicity and safety of Menactra®.

#### ***Immunogenicity in 2-10-year-olds:***

The product monograph for Menactra®<sup>(14)</sup> has been updated with regard to the immunogenicity in 2-10 year-olds based on the results of the study by Pichichero et al<sup>(15)</sup>. In this study, 696 children were randomized to receive Menactra®. The mean age of participants was 3.7 years and > 80% were between 2 and 5 years of age. The percentage of children achieving a rSBA titre for serogroup C of  $\geq 1:8$  at 28 days after vaccination was 96.2%. Six months following immunization, the proportion with a titre  $\geq 1:8$  was just under 90%. Data for 2-year-olds, who represented 37% of the study population, indicated that 93% and 81% achieved a rSBA titre  $\geq 1:8$  for serogroup C at 28 days and 6 months after vaccination, respectively<sup>(16)</sup>.

Menactra® is not approved for use in children less than 2 years of age and NACI has not recommended its use for routine immunization in young children. As of January 2009, all provinces and territories have infant or toddler meningococcal C vaccine programs so most infants or young children will have received meningococcal C conjugate vaccine. Menactra® was found to induce a good booster response in children previously vaccinated with meningococcal C conjugate vaccine in a randomized double-blind study by El Bashir et al.<sup>(17)</sup>. At least one year after receipt of a meningococcal C conjugate vaccine, 52 2-4-year-olds were given Menactra®; on day 28 post the Menactra® booster, 100% of children had a rSBA titre of  $\geq 1:8$  for all four serogroups.

### **Information à jour concernant le vaccin antiméningococcique quadrivalent (sérogroupes A, C, Y et W135) conjugué**

Le vaccin antiméningococcique quadrivalent conjugué, Menactra<sup>MD</sup> (Sanofi Pasteur), a été approuvé en mai 2006. En mai 2007, le CCNI recommandait l'utilisation de ce vaccin chez les personnes à risque élevé de méningococcie et conseillait d'envisager la vaccination systématique des 11 à 24 ans dans les régions où l'épidémiologie locale le justifiait<sup>(2)</sup>. Comme le montre le tableau 5, deux provinces utilisent Menactra<sup>MD</sup> pour leur programme de rattrapage en 9<sup>e</sup> année. Le lecteur trouvera de l'information récente concernant l'immunogénicité et l'innocuité de Menactra<sup>MD</sup> ci-après.

#### ***Immunogénicité chez les 2 à 10 ans***

La monographie de Menactra<sup>MD</sup><sup>(14)</sup> a été modifiée en ce qui concerne l'immunogénicité du vaccin chez les 2 à 10 ans d'après les résultats de l'étude menée par Pichichero et coll.<sup>(15)</sup>. Dans cette étude, 696 enfants ont été choisis au hasard de façon à recevoir Menactra<sup>MD</sup>. L'âge moyen des participants était de 3,7 ans et > 80 % d'entre eux étaient âgés de 2 à 5 ans. Le pourcentage d'enfants dont le titre d'ABS (sérum de lapereau) contre le séro groupe C était  $\geq 1:8$  28 jours après la vaccination était de 96,2 %. Après 6 mois, la proportion d'enfants dont le titre était  $\geq 1:8$  était tombée à un peu moins de 90 %. Selon les données concernant les enfants de 2 ans, qui constituaient 37 % de la population à l'étude, 28 jours et 6 mois après la vaccination, 93 % et 81 %, respectivement, de ces enfants affichaient un titre d'ABS (sérum de lapereau) contre le séro groupe C  $\geq 1:8$ <sup>(16)</sup>.

Menactra<sup>MD</sup> n'est pas approuvé pour les enfants de moins de 2 ans et le CCNI ne le recommande pas pour la vaccination systématique des jeunes enfants. En janvier 2009, l'ensemble des provinces et territoires avaient mis en œuvre des programmes de vaccination des nourrissons et des bambins contre le méningocoque de séro groupe C, de sorte que la plupart des nourrissons ou jeunes enfants auront reçu le vaccin conjugué. Dans une étude randomisée à double insu menée par El Bashir et coll.<sup>(17)</sup>, l'administration d'une dose de rappel de Menactra<sup>MD</sup> induisait une bonne réponse chez les enfants ayant déjà reçu le vaccin conjugué contre le méningocoque de séro groupe C. Au moins 1 an après avoir reçu le vaccin conjugué contre le séro groupe C, 52 enfants de 2 à 4 ans ont reçu une dose de rappel de Menactra<sup>MD</sup>; 28 jours après cette dose, 100 % des enfants avaient des titres d'ABS (sérum de lapereau)  $\geq 1:8$  contre les quatre sérogroupes.



Children considered at high-risk for IMD were recommended in a previous NACI statement to receive quadrivalent conjugate meningococcal vaccine (Menactra®) followed one month later by a single dose of a monovalent conjugate meningococcal C vaccine if the latter has not already been given<sup>(2)</sup> (See "Overview of Past National Advisory Committee on Immunization Recommendations on Meningococcal Vaccines" and "Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccine for Children with Primary Antibody Deficiencies" sections of this statement for a list of high-risk conditions). Although all provinces have introduced or are introducing infant or one-year old monovalent meningococcal C conjugate vaccination programs, there are likely some of children aged 2 – 10 years considered at high risk for IMD who have not received a dose of monovalent meningococcal C conjugate vaccine. Menactra® may provide adequate serogroup C protection in 2 - 10 year olds, but it has not been directly compared in immunogenicity trials to the three currently available monovalent meningococcal C conjugate vaccines and has not been studied in immunocompromised children. NACI therefore continues to recommend that these high-risk children between 2 and 10 years of age receive Menactra® followed by monovalent meningococcal C conjugate vaccine, if not previously vaccinated with the latter vaccine. NACI recommends at least a one-month interval between these products.

In the United States, Menactra® is being used for routine vaccination of adolescents aged 11-18 years of age<sup>(18)</sup>. Between 2005 and 2007, 15 million doses of vaccine have been distributed<sup>(16)</sup>. It is currently too early for the effectiveness of this vaccination program to be apparent, however evaluations are ongoing in the United States.

#### **Safety:**

**Guillain-Barré Syndrome (GBS):** At the time of publication of the May 2007 NACI statement on conjugate meningococcal vaccine for serogroups A, C, Y and W135, post-marketing surveillance using the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in the United States had identified 17 cases of Guillain-Barré Syndrome (GBS) occurring

Dans une déclaration précédente, le CCNI recommandait que les enfants considérés comme à risque élevé de MI reçoivent le vaccin quadrivalent conjugué contre le méningocoque (Menactra<sup>MD</sup>) suivi, 1 mois plus tard, d'une dose unique de vaccin monovalent conjugué contre le sérotype C si ce dernier vaccin n'avait pas déjà été administré<sup>(2)</sup> [voir les sections « Survol des recommandations antérieures du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) concernant les vaccins antiméningococciques » et « Administration du vaccin quadrivalent conjugué contre le méningocoque chez les enfants présentant un déficit primaire en anticorps » de la présente déclaration pour connaître les affections à risque élevé]. Bien que toutes les provinces aient mis en œuvre un programme d'immunisation des nourrissons ou des enfants de 1 an par un vaccin monovalent conjugué contre le sérotype C ou soient en train de mettre en œuvre un tel programme, il existe probablement un certain nombre d'enfants de 2 à 10 ans considérés comme à risque élevé de MI qui n'ont pas reçu de dose du vaccin monovalent conjugué contre le sérotype C. Menactra<sup>MD</sup> pourrait conférer une protection adéquate contre le sérotype C chez les 2 à 10 ans, mais il n'a pas été comparé directement, dans le cadre d'études d'immunogénicité, aux trois vaccins monovalents conjugués contre le sérotype C actuellement disponibles. Il n'a pas été évalué non plus chez des enfants immunodéprimés. Par conséquent, le CCNI recommande toujours que ces enfants de 2 à 10 ans à risque élevé reçoivent Menactra<sup>MD</sup> suivi d'un vaccin monovalent conjugué contre le sérotype C s'ils n'ont jamais reçu ce dernier vaccin. Le CCNI recommande que les deux vaccins soient administrés à au moins 1 mois d'intervalle.

Aux États-Unis, Menactra<sup>MD</sup> est employé pour la vaccination systématique des adolescents de 11 à 18 ans<sup>(18)</sup>. Entre 2005 et 2007, 15 millions de doses du vaccin ont été distribuées<sup>(16)</sup>. Il est encore trop tôt pour connaître l'efficacité de ce programme de vaccination, mais des évaluations sont en cours dans ce pays.

#### **Innocuité**

**Syndrome de Guillain-Barré (SGB) :** Au moment de la publication de la déclaration de mai 2007 du CCNI sur le vaccin antiméningococcique conjugué contre les sérogroupes A, C, Y et W135, la surveillance post-commercialisation exercée par le Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) des États-Unis avait permis de recenser 17 cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) survenus dans

within 6 weeks after receipt of Menactra®. Fifteen of the 17 cases occurred in adolescents between the ages of 11 and 19 years, which is the age group most commonly vaccinated with Menactra® in the United States. The cases were reported to be significantly clustered around days 9 to 15 post-vaccination. Calculations from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the United States estimated with substantial uncertainty that 1.25 (95% CI, 0.058 to 5.99) excess cases of GBS could be anticipated for every 1 million doses of vaccine distributed to persons 11 to 19 years of age<sup>(19)</sup>.

Since the publication of the NACI statement, the CDC has continued to actively monitor the frequency of GBS temporally associated with receipt of Menactra®. As of April 2008, VAERS has reported 29 cases of GBS following receipt of Menactra® broken down by age as follows: 5 cases in 11-14-year-olds; 22 cases in 15-19-year-olds and 2 cases in those 20 years of age and older. None of these 29 cases were fatal. Of the GBS cases among 11-19-year-olds, 52% had received Menactra® alone while the remaining 48% received one or more additional vaccines. The temporal clustering of GBS cases between 11 and 15 days after vaccination was still noted<sup>(20)</sup>.

The CDC calculated the expected number of GBS cases by age group using data from the Healthcare Cost and Utilization Project<sup>(20)</sup>. Based on comparing the number of observed to expected GBS cases, the CDC estimated an incidence rate ratio of 1.3 (95% CI: 0.86 – 1.9) in 11-19-year-olds and an excess of 0.5 GBS cases per million doses of Menactra® distributed. For 15-19-year-olds, the incidence rate ratio was estimated at 1.6 (95% CI: .99 – 2.3) with an excess of 1 case of GBS per million doses of Menactra® distributed. It should be noted that these numbers may be underestimated if there is less than complete reporting of GBS cases or if the number of doses administered is significantly less than the number of doses distributed<sup>(20)</sup>. As well, these numbers may be overestimated if the cases that were counted as GBS were misdiagnosed. The diagnosis of GBS is hampered by the absence of a reference test to confirm the diagnosis<sup>(21)</sup>.

It should be noted that the reporting of GBS cases did not increase after the publication of any of the

les 6 semaines suivant l'administration de Menactra<sup>MD</sup>. Quinze des 17 cas étaient des adolescents âgés de 11 à 19 ans et faisaient donc partie du groupe d'âge le plus souvent vacciné par Menactra<sup>MD</sup> aux États Unis. Les cas étaient significativement regroupés entre le 9<sup>e</sup> jour et le 15<sup>e</sup> jour suivant la vaccination. Grâce à leurs calculs, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États Unis ont estimé avec une incertitude importante que 1,25 cas de SGB en excès (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,058 5,99) pourrait être anticipé pour 1 million de doses de vaccin distribuées aux personnes de 11 à 19 ans<sup>(19)</sup>.

Depuis la publication de la déclaration du CCNI, les CDC ont continué de surveiller activement la fréquence du SGB temporellement associée à l'administration de Menactra<sup>MD</sup>. Jusqu'en avril 2008, le VAERS avait signalé 29 cas de SGB après l'administration de Menactra<sup>MD</sup> répartis selon l'âge comme suit : 5 cas chez les 11 à 14 ans; 22 cas chez les 15 à 19 ans; et 2 cas chez les 20 ans et plus. Aucun des 29 cas ne s'est soldé par un décès. Parmi les cas de SGB enregistrés chez les 11 à 19 ans, 52 % avaient reçu Menactra<sup>MD</sup> seul, alors que les 48 % restants avaient reçu un ou plusieurs autres vaccins. Un regroupement temporel des cas de SGB entre le 11<sup>e</sup> jour et le 15<sup>e</sup> jour suivant la vaccination a également été constaté<sup>(20)</sup>.

Les CDC ont calculé le nombre prévu de cas de SGB par groupe d'âge au moyen des données du Healthcare Cost and Utilization Project<sup>(20)</sup>. D'après une comparaison du nombre de cas observés et du nombre de cas prévisibles, ils ont estimé à 1,3 le rapport des taux d'incidence (IC à 95 % : 0,86-1,9) chez les 11 à 19 ans et à 0,5 le nombre de cas en excès pour 1 million de doses de Menactra<sup>MD</sup> distribuées. Chez les 15 à 19 ans, le rapport des taux d'incidence a été estimé à 1,6 (IC à 95 % : 0,99-2,3) et le nombre de cas en excès, à 1 pour 1 million de doses de Menactra<sup>MD</sup> distribuées. Il faut mentionner que les chiffres pourraient être sous estimés si les cas de SGB n'ont pas été tous déclarés ou si le nombre de doses administrées est significativement plus bas que le nombre de doses distribuées<sup>(20)</sup>. De même, les chiffres pourraient être surestimés si les cas déclarés comme des cas de SGB étaient mal diagnostiqués. Le diagnostic du SGB est compliqué par l'absence de test de référence pour confirmer le diagnostic<sup>(21)</sup>.

Il faut souligner que la déclaration des cas de SGB n'a pas augmenté après la publication d'aucun des trois articles

three *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) articles on the possible association between GBS and Menactra®. This suggests that there was not a significant amount of underreporting. The frequency of GBS is also under study by the Vaccine Safety Data Link (VSD), a collaborative effort between CDC's Immunization Safety Office and eight large managed care organizations, which provide health care to more than 5.5 million people. Based on their background rate of GBS, the VSD would have expected 0-1 cases of GBS in 11-19-year-olds in the 6 weeks after vaccination. No cases of GBS after Menactra® have been reported through the VSD following the administration of 285,248 doses<sup>(20)</sup>.

The risk of meningococcal disease from serogroups A, Y and W135 far exceeds the very small estimated risk of GBS following vaccination. Based on a 12 year average from 1995-2006, the combined rate for serogroups A, Y and W-135 IMD for 10-24-year-olds is 1.5 cases per million per year. This compares to an estimated, and still uncertain, GBS risk following vaccination of 0.5 to 1.0 per million doses. As well, the case-fatality rate for serogroups Y and W135 is estimated at 6%. By comparison, the mortality rate in patients 18 years of age and over hospitalized for GBS was found to be 2.58% in a large US study. Older age is considered a predictor of GBS-associated mortality<sup>(22)</sup>, and therefore mortality is expected to be even lower in adolescents. A study in Quebec<sup>(23)</sup> found that the rate of GBS hospitalizations in those 5 - 22 years of age was 0.6 cases per 100,000 person-years (95% CI: 0.3 to 0.8) based on approximately 2 years of observation. Among the 33 cases of GBS between the ages of 1 and 22, none were fatal.

Harvard Pilgrim Health Care is working with the CDC, Food and Drug Administration and other organizations in the United States to more closely study the background rates of GBS and the possible risk of GBS associated with Menactra®. The study, which is funded by sanofi pasteur and referred to as the Health Plan Consortium GBS Study, will primarily focus on 11-18 year-olds. It involves the research arms of five US health plans and will be sufficiently large to study GBS in this age group, where the disease is quite rare. Results of the study are not expected until late 2009 or 2010<sup>(16)</sup>.

du *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) traitant de l'association possible entre le SGB et Menactra<sup>MD</sup>. On peut en déduire que la sous-déclaration n'a pas été significative. La fréquence du SGB fait également l'objet d'une étude par le Vaccine Safety Datalink (VSD), projet mené en collaboration par l'Immunization Safety Office des CDC et huit vastes organisations de gestion intégrée des soins de santé qui offrent des soins à plus de 5,5 millions de personnes. D'après le taux de base de SGB observé, le VSD aurait prévu 0 à 1 cas de SGB chez les 11 à 19 ans dans les 6 semaines suivant la vaccination. Aucun cas de SGB après l'administration de Menactra<sup>MD</sup> n'a été déclaré au VSD après l'administration de 285 248 doses<sup>(20)</sup>.

Le risque de méningococcie attribuable aux sérogroupes A, Y et W135 dépasse de loin le très faible risque estimé de SGB après la vaccination. D'après la moyenne des 12 années échelonnées entre 1995 et 2006, le taux combiné de MI causée par les sérogroupes A, Y et W135 chez les 10 à 24 ans est de 1,5 cas pour 1 million par année. Ce chiffre est comparable au risque estimé, mais encore incertain, de 0,5 à 1,0 cas de SGB post-vaccination pour 1 million de doses. De même, le taux de létalité associé aux sérogroupes Y et W135 est estimé à 6 %. En comparaison, dans une vaste étude américaine, le taux de mortalité chez les patients de 18 ans et plus hospitalisés pour un SGB a été établi à 2,58 %. L'âge avancé est considéré comme un prédicteur de la mortalité associée au SGB<sup>(22)</sup>, et, par conséquent, la mortalité devrait être encore plus faible chez les adolescents. Dans une étude menée au Québec<sup>(23)</sup>, on a établi à 0,6 cas pour 100 000 personnes-années (IC à 95 % : 0,3-0,8) le taux d'hospitalisation pour un SGB chez les 5 à 22 ans sur une période d'observation d'environ 2 ans. Parmi les 33 cas de SGB âgés de 1 à 22 ans, aucun ne s'est soldé par un décès.

Harvard Pilgrim Health Care collabore avec les CDC, la Food and Drug Administration et d'autres organisations des États Unis afin d'étudier de plus près les taux de base du SGB et le risque possible de SGB associé à Menactra<sup>MD</sup>. L'étude, subventionnée par sanofi pasteur et connue sous le nom de Health Plan Consortium GBS Study, aura pour principale cible le groupe d'âge des 11 à 18 ans. Cette étude, à laquelle participent les groupes de recherche de cinq régimes de soins de santé américains, sera assez vaste pour étudier le SGB chez ce groupe d'âge, dans lequel la maladie est assez rare. Les résultats de l'étude ne seront pas connus avant la fin de 2009 ou avant 2010<sup>(16)</sup>.



Although the risk of recurrent GBS is unknown, caution should be used in administering Menactra® to an individual with a previous episode of GBS especially when alternate products are available<sup>(2)</sup>.

**Administration of Menactra® and Tdap:** According to manufacturer data, randomized controlled trials have been conducted to determine the safety of administering Menactra® one month before, at the same time as, and one month after Tdap (Adacel® - sanofi pasteur)<sup>(16)</sup>. Approximately 440 individuals participated in each of the three study groups which were: Adacel® and placebo at the same visit and Menactra® 30 days later; Adacel® and Menactra® at the same visit and placebo 30 days later; and Menactra® and placebo at the same visit and Adacel® 30 days later. Local reactions at the Menactra® site were not affected by the timing of vaccine administration related to Adacel®. As well, systemic reactions occurred at similar frequencies regardless of the order of the vaccines. The only exception was that myalgia occurred more frequently when Adacel® was administered one month after Menactra®.

#### RECOMMENDATIONS:

The following provides recommendations for:

- A routine meningococcal conjugate vaccine dose in early adolescence; and
- Quadrivalent conjugate meningococcal vaccine for children 2 years of age and older with primary antibody deficiencies

The evidence to support these recommendations is outlined below.

#### **Routine meningococcal conjugate vaccine dose in early adolescence**

It can be seen from Table 5 that most provinces and territories offer catch-up meningococcal vaccination programs for adolescents using either meningococcal C conjugate vaccine or quadrivalent conjugate meningococcal vaccine. The programs that use meningococcal C conjugate vaccine were initially designed to "catch-up" the vaccinations in one or more cohorts; it was originally thought that these programs would no longer be necessary once the cohort vaccinated

Bien que le risque de récurrence du SGB soit inconnu, il convient de faire preuve de prudence si l'on souhaite administrer Menactra<sup>MD</sup> à une personne ayant déjà vécu un épisode de SGB, en particulier si des produits de remplacement sont disponibles<sup>(2)</sup>.

**Administration de Menactra<sup>MD</sup> et du dcaT :** Selon les données du fabricant, des essais comparatifs randomisés ont été menés pour déterminer l'innocuité de Menactra<sup>MD</sup> administré 1 mois avant, en même temps, et 1 mois après le dcaT (Adacel<sup>MD</sup>, Sanofi Pasteur)<sup>(16)</sup>. Chacun des trois groupes d'étude comptait environ 440 sujets : Adacel<sup>MD</sup> et placebo lors de la même visite et Menactra<sup>MD</sup> 30 jours plus tard; Adacel<sup>MD</sup> et Menactra<sup>MD</sup> lors de la même visite et placebo 30 jours plus tard; et Menactra<sup>MD</sup> et un placebo lors de la même visite et Adacel<sup>MD</sup> 30 jours plus tard. Les réactions locales au point d'injection de Menactra<sup>MD</sup> n'étaient pas liées au moment de l'administration de ce vaccin par rapport au moment d'injection d'Adacel<sup>MD</sup>. De même, les réactions systémiques sont survenues à une fréquence similaire quel que soit l'ordre d'administration des vaccins. La seule exception est que la fréquence de la myalgie était plus élevée lorsqu'Adacel<sup>MD</sup> était administré 1 mois après Menactra<sup>MD</sup>.

#### RECOMMANDATIONS

On trouvera ci-après des recommandations concernant :

- l'administration systématique d'une dose de vaccin conjugué contre le méningocoque au début de l'adolescence;
- l'administration du vaccin quadrivalent conjugué contre le méningocoque chez les enfants de 2 ans et plus présentant un déficit primaire en anticorps.

Les preuves qui étayaient ces recommandations sont décrites ci-après.

#### **Administration systématique d'une dose de vaccin conjugué contre le méningocoque au début de l'adolescence**

On peut voir au tableau 5 que la plupart des provinces et territoires offrent des programmes de vaccination de rattrapage contre le méningocoque chez les adolescents au moyen du vaccin conjugué contre le sérotype C ou du vaccin quadrivalent conjugué contre le méningocoque. Les programmes qui utilisent le vaccin conjugué contre le sérotype C avaient d'abord été conçus pour « rattraper » la vaccination dans une cohorte ou plus; on croyait au départ que ces programmes ne seraient plus utiles une fois

as infants or young children reached the age of the catch-up program.

NACI is now recommending that a dose of meningococcal conjugate vaccine be offered in early adolescence, ideally around 12 years of age, even if the adolescent was previously vaccinated as part of a routine infant or toddler vaccination program. The rationale for this adolescent dose is to ensure that circulating antibodies are present as adolescents enter the peak years for IMD beyond infancy, which are between 15 and 24 years of age. As well, carriage of meningococci is highest during adolescence<sup>(24)</sup> and preventing carriage in adolescents may have an impact on herd immunity in the community<sup>(25)</sup>, indirectly protecting infants.

The following reviews the literature in support of this recommendation including the literature indicating that memory response is not sufficient for IMD protection and the evidence to support a waning of immunity following meningococcal C conjugate vaccination in infants and young children. The literature regarding the age of vaccination for adolescents and the choice of meningococcal vaccines is also reviewed. Based on the grading scheme used for NACI recommendations as outlined in Tables 6-8, the literature in support of the above recommendations is summarized in Table 9.

#### ***Memory response not sufficient for IMD protection:***

It is well established that vaccination with conjugate meningococcal vaccine primes the immune system for memory and induces good anamnestic responses after challenges with meningococcal C polysaccharide or conjugate vaccines<sup>(26-30)</sup>. However, because of the short incubation period of IMD (range 2 to 10 days, commonly 3 to 4 days<sup>(31)</sup>) it is now generally accepted that the anamnestic response cannot be relied upon to prevent disease and that circulating antibodies are necessary for protection.

Vaccine failures after meningococcal C conjugate vaccination were first reported from the United Kingdom (UK) when Trotter et al.<sup>(32)</sup> analysed surveillance data for IMD up to 4 years after the introduction of a mass immunization campaign

que la cohorte de nourrissons ou de jeunes enfants vaccinés atteindrait l'âge du programme de rattrapage.

Le CCNI recommande maintenant l'administration d'une dose de vaccin conjugué contre le méningocoque au début de l'adolescence, idéalement vers l'âge de 12 ans, et ce, même si l'adolescent a déjà été vacciné dans le cadre d'un programme de vaccination systématique des nourrissons ou des bambins. Par cette dose à l'adolescence, on veut s'assurer que des anticorps circulants sont présents lorsque les adolescents atteignent l'âge où l'incidence de la MI est la plus élevée, après la première année de vie, soit entre 15 et 24 ans. De plus, la fréquence du portage du méningocoque atteint son sommet durant l'adolescence<sup>(24)</sup>, et la prévention du portage chez les adolescents pourrait avoir un impact sur l'immunité collective<sup>(25)</sup>, ce qui protégerait indirectement les nourrissons.

Le lecteur trouvera ci-après un résumé des publications qui étayaient cette recommandation, dont certains articles établissant que la mémoire immunologique ne suffit pas pour être protégé contre la MI et d'autres concernant le déclin de l'immunité chez les nourrissons et les jeunes enfants après l'administration du vaccin conjugué contre le sérotype C. Les articles qui traitent de l'âge de la vaccination chez les adolescents et du choix des vaccins antiméningococciques sont également passés en revue. D'après l'échelle de cotation qu'utilise le CCNI pour ses recommandations (tableaux 6 à 8), les articles qui étayaient les recommandations suivantes sont résumées au tableau 9.

#### ***Insuffisance de la réponse anamnétique pour la protection contre la MI***

Il est bien établi que l'administration du vaccin conjugué contre le méningocoque amorce le développement d'une mémoire immunitaire et induit une bonne réponse anamnétique après une provocation par un vaccin polysaccharidique ou conjugué contre le méningocoque du sérotype C<sup>(26-30)</sup>. Toutefois, vu la courte période d'incubation de la MI (de 2 à 10 jours, habituellement de 3 ou 4 jours<sup>(31)</sup>), il est généralement reconnu maintenant qu'on ne peut pas tabler sur la réponse anamnétique pour prévenir la maladie et que des anticorps circulants sont nécessaires à la protection.

L'échec de la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C a été signalé pour la première fois au Royaume-Uni (R. U.) par Trotter et coll.<sup>(32)</sup> après une analyse des données de surveillance de la MI sur une période maximale de 4 ans après le début d'une

in 1999. The researchers found that at more than 1 year after the series, effectiveness in infants vaccinated at 2, 3 and 4 months had fallen to -81% (95% CI: -7430% to 71%). Those vaccinated at 5-11 months of age and 1-2 years of age had somewhat better long-term protection with vaccine effectiveness at more than 1 year and up to 4 years after vaccination of 82% (95% CI: -8% to 97%) and 61% (95% CI: -327% to 94%) respectively, although the confidence intervals are very wide due to the small numbers of individuals with IMD. These data suggested that immunity wanes over time, and that immunization after one year of age provided longer term protection against IMD than immunization in infancy. NACI subsequently recommended that a dose of meningococcal conjugate vaccine be given at or after one year of age<sup>(3)</sup>.

Auckland et al.<sup>(33)</sup> provide evidence that circulating antibodies are necessary to prevent IMD, and that the ability to mount a memory response is not sufficient. The researchers studied 56 individuals who received the meningococcal C conjugate vaccine, mostly as part of the UK mass immunization program, but nonetheless developed serogroup C IMD 10 days or more after completing their vaccination series (vaccine failures). The vaccine failures were compared to unvaccinated individuals who developed IMD (controls). The vaccine failures with IMD had a median age of 3.4 years at onset (range 0.9 to 19.7 years). The median time from completion of the vaccine series to onset of disease was 17 months (range 1.8 to 44 months). Most vaccine failures were not found to have underlying medical conditions and they did not have an excess of inherent immunodeficiencies compared to the control group. The researchers demonstrated that using the putative correlate of protection for rSBA of  $\geq 1:8$  for serogroup C IMD, 59% of vaccine failures and 65% of controls had titres below this level based on acute blood tests (within 3 days of onset). It was noted that the number of individuals who lacked protective levels of rSBA at the onset of disease may have been even lower as it is possible that the date of onset could not be accurately determined and so the acute blood test may have been taken later into the course of illness. Auckland et al. were also able to demonstrate that vaccine

campagne de vaccination de masse en 1999. Les chercheurs ont observé que, plus de 1 an après l'administration de la série vaccinale, l'efficacité du vaccin chez les nourrissons vaccinés à 2, 3 et 4 mois avait chuté à -81 % (IC à 95 % : -7 430 % à 71 %). Chez les enfants vaccinés entre l'âge de 5 et 11 mois et entre l'âge de 1 et 2 ans, la protection à long terme était légèrement meilleure : l'efficacité du vaccin dans la période de 1 à 4 ans suivant la vaccination était de 82 % dans le premier groupe (IC à 95 % : -8 % à 97 %) et de 61 % dans le deuxième groupe (IC à 95 % : -327 % à 94 %); les intervalles de confiance étaient cependant très larges en raison du petit nombre de sujets ayant contracté une MI. Ces données laissent croire que l'immunité décline avec le temps et que l'immunisation après l'âge de 1 an confère une protection de plus longue durée contre la MI que l'immunisation dans la première année de vie. Le CCNI recommande donc qu'une dose de vaccin conjugué contre le méningocoque soit administrée à l'âge de 1 an ou plus<sup>(3)</sup>.

Auckland et coll.<sup>(33)</sup> fournissent des données indiquant que les anticorps circulants sont nécessaires pour prévenir la MI et que la réponse anamnétique ne suffit pas. Les chercheurs ont étudié 56 personnes qui ont reçu le vaccin conjugué contre le sérotype C, la plupart dans le cadre du programme d'immunisation de masse du Royaume-Uni, mais qui ont néanmoins contracté une MI causée par le sérotype C 10 jours ou plus après la fin de la série vaccinale (échec vaccinal). Les cas d'échec vaccinal ont été comparés à des sujets non vaccinés qui ont contracté une MI (témoins). Les cas d'échec vaccinal atteints de MI avaient un âge médian de 3,4 ans à l'apparition des symptômes (intervalle de 0,9 à 19,7 ans). Le délai médian entre la fin de la série vaccinale et l'apparition de la maladie était de 17 mois (intervalle de 1,8 à 44 mois). La plupart des cas d'échec vaccinal n'avaient pas de maladie sous-jacente ni d'immunodéficience inhérente en excès comparativement au groupe témoin. Les chercheurs ont démontré qu'en utilisant le corrélat de protection généralement reconnu que sont les ABS (sérum de lapereau)  $\geq 1:8$  pour la MI attribuable au sérotype C, 59 % des cas d'échec vaccinal et 65 % des témoins affichaient des titres inférieurs à cette valeur lors des tests sanguins en phase aiguë (dans les 3 jours suivant l'apparition de la maladie). Il a été souligné que le nombre des sujets qui n'affichaient pas de titres protecteurs d'ABS au début de la maladie pouvait être encore plus bas, car il est possible que la date de début n'ait pas été déterminée avec exactitude, de sorte que les échantillons sanguins de phase aiguë ont pu être prélevés plus tard au cours de la maladie. Auckland et coll. ont aussi été en mesure de



failures with IMD mounted a memory response to disease, since their convalescent titres (taken 7 days or more after onset) were significantly higher than the convalescent titre in unvaccinated controls with IMD.

The delay in mounting an anamnestic response in vaccinated individuals was demonstrated in a study by Snape et al.<sup>(34)</sup> in the UK. Investigators studied healthy individuals between the ages of 13 and 15 who were vaccinated with Menjugate® (Chiron Vaccines) approximately 3.7 years previously, at a mean age of 10.8 years (range 9.1 to 12.5 years). The immune response in 171 adolescents was measured on various days after receiving one fifth of a dose of bivalent (A + C) polysaccharide vaccine, a dose intended to simulate exposure to natural disease in immunized individuals, so that overall the immune response on days 0, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 could be assessed. The study determined that no rise in all three measures of immunity were observed until 5 days after the polysaccharide vaccine challenge. This delayed anamnestic response would therefore be too late to prevent rapidly progressive IMD if the individual's vaccine induced immunity had waned to below protective levels at the time of exposure.

#### ***Waning effectiveness and immunity after vaccination in early childhood:***

In November 2007, NACI reviewed the effectiveness and immunogenicity of infant meningococcal C conjugate vaccinations<sup>(3)</sup>. Based on decreasing effectiveness and waning immunity, NACI recommended that those vaccinated in infancy receive a booster dose of meningococcal C conjugate vaccine in the second year of life, which could be conveniently administered at 12 or 18 months of age.

As can be seen from Table 5, some provinces / territories do not use an infant schedule but instead provide 1 dose of meningococcal C conjugate vaccine to children at 12 months of age. There is evidence that meningococcal vaccination at age 12 to 18 months may not produce optimal long term immunogenicity or effectiveness against IMD.

démontrer que, chez les cas d'échec vaccinal atteints de MI, la mémoire immunitaire contre la maladie avait été stimulée, car leurs titres en phase de convalescence (7 jours ou plus après le début de la maladie) étaient significativement plus élevés que les titres en phase de convalescence des témoins non vaccinés atteints de MI.

Le délai avant la réponse anamnestic chez les sujets vaccinés a été mis en évidence dans une étude menée par Snape et coll.<sup>(34)</sup> au Royaume Uni. Les chercheurs ont étudié des sujets sains âgés de 13 à 15 ans qui avaient reçu le vaccin Menjugate<sup>MD</sup> (Chiron Vaccines) environ 3,7 ans auparavant, à l'âge moyen de 10,8 ans (intervalle de 9,1 à 12,5 ans). La réponse immunitaire chez les 171 adolescents a été mesurée différents jours après l'administration d'un cinquième de dose de vaccin polysaccharidique bivalent (A + C), dose destinée à simuler l'exposition à la maladie naturelle chez les sujets immunisés, de façon à évaluer globalement la réponse immunitaire les jours 0, 2, 3, 4, 5, 6 et 7. Les chercheurs n'ont observé aucune augmentation des trois mesures de l'immunité jusqu'à 5 jours après la provocation par le vaccin polysaccharidique. Cette réponse anamnestic retardée serait donc trop tardive pour prévenir une MI à évolution rapide si l'immunité induite par le vaccin avait décliné en deçà des seuils protecteurs au moment de l'exposition.

#### ***Déclin de l'efficacité et de l'immunité après la vaccination chez le jeune enfant***

En novembre 2007, le CCNI a examiné l'efficacité et l'immunogénicité du vaccin conjugué contre le méningocoque de séro groupe C administré aux nourrissons<sup>(3)</sup>. En raison du déclin de l'efficacité et de l'immunité, le CCNI recommandait que les enfants vaccinés au cours de leur première année de vie reçoivent une dose de rappel du vaccin conjugué contre le séro groupe C au cours de leur deuxième année de vie, dose qui pourrait être administrée de façon commode à 12 ou 18 mois.

Comme le montre le tableau 5, certaines provinces et certains territoires n'ont pas recours à un calendrier pour nourrissons, mais donnent plutôt une dose de vaccin conjugué contre le séro groupe C aux enfants à 12 mois. Selon certaines données, le vaccin contre le méningocoque administré à l'âge de 12 à 18 mois pourrait ne pas présenter une immunogénicité ou une efficacité optimales à long terme contre la MI.

Trotter et al.<sup>(32)</sup> showed that children vaccinated with one dose of meningococcal C conjugate vaccine at 1-2 years of age had a vaccine effectiveness (VE) of 83% (95% CI 60%-93%) up to 4 years post vaccination. The VE within one year post vaccination was 88% (95% CI 65%-96%) which is considerably higher than the VE at more than 1 year and up to 4 years after vaccination of 61% (95% CI: -327% to 94%); the confidence intervals are very wide due to the small numbers of individuals with IMD but indicate waning immunity with time.

A similar surveillance study conducted in Spain up to 4 years after the introduction of meningococcal C conjugate vaccination program showed that overall vaccination effectiveness (VE) in those vaccinated at 7 months to 5 years of age was high at 97.8% (95% CI: 96.0%-98.8%)<sup>(35)</sup>. This study also demonstrated waning VE with time. The VE within one year post-vaccination was 99.5% (95% CI 98.1%-99.9%) which was significantly higher than the VE in the 1-4 years post-vaccination which was 94.3% (95% CI 71.2%-98.8%),  $p < 0.001$ .

Immunologic evidence suggests that, similar to infants, those vaccinated in the second year of life will experience waning immunity. A study conducted by Richmond et al.<sup>(30)</sup> compared the immunogenicity of the three available meningococcal C conjugate vaccines in toddlers 12 to 18 month of age at vaccination. There were 68 to 75 toddlers in each vaccination group. The GMTs using rabbit complement at 4-6 weeks after vaccination were 123 for Menjugate® (Chiron), 141 for Meningitec™ (Wyeth) and 564 for NeisVac-C® (North American Vaccine). Six months after vaccination, GMTs had fallen in all groups but remained higher for NeisVac-C® (19 for Menjugate®, 51 for Meningitec™ and 166 for NeisVac-C™). Furthermore, the percentage of individuals having a rSBA of  $\geq 1:8$  had fallen from 92% 4-6 weeks after vaccinations to 57% 6 months after immunization with Menjugate®, with the corresponding 4-6 week and 6 month data being 91% and 75% for Meningitec™ and 100% and 86% for NeisVac-C®.

Trotter et coll.<sup>(32)</sup> ont montré que, chez des enfants ayant reçu une dose du vaccin conjugué contre le séro groupe C entre 1 et 2 ans, l'efficacité vaccinale (EV) se chiffrait à 83 % (IC à 95 % : 60 % à 93 %) jusqu'à 4 ans après la vaccination. L'EV dans l'année suivant la vaccination était de 88 % (IC à 95 % : 65 % à 96 %), ce qui est considérablement plus élevé que l'EV de 61 % (IC à 95 % : -327 % à 94 %) observée dans la période de 1 à 4 ans suivant la vaccination; les intervalles de confiance sont très larges en raison du petit nombre de sujets ayant contracté une MI, mais ils témoignent du déclin de l'immunité avec le temps.

Une étude de surveillance similaire menée en Espagne sur une période allant jusqu'à 4 ans après la mise en œuvre d'un programme de vaccination par le vaccin conjugué contre le séro groupe C a montré que l'EV globale chez les sujets vaccinés entre l'âge de 7 mois et 5 ans était élevée, soit de 97,8 % (IC à 95 % : 96,0 % à 98,8 %)<sup>(35)</sup>. Cette étude révèle aussi un déclin de l'EV avec le temps. L'EV dans l'année suivant la vaccination s'établissait à 99,5 % (IC à 95 % : 98,1 % à 99,9 %), ce qui est significativement plus élevé que l'EV de 94,3 % (IC à 95 % : 71,2 % à 98,8 %),  $p < 0.001$ , observée dans la période de 1 à 4 ans suivant la vaccination.

Les données immunologiques semblent indiquer que, comme c'est le cas des nourrissons, les enfants vaccinés au cours de leur deuxième année de vie verront leur immunité décliner. Une étude menée par Richmond et coll.<sup>(30)</sup> comparait l'immunogénicité des trois vaccins conjugués contre le séro groupe C sur le marché chez des bambins âgés de 12 à 18 mois au moment de la vaccination. Chaque groupe de vaccination comptait 68 à 75 bambins. De 4 à 6 semaines après la vaccination, les TMG avec le sérum de lapereau comme source de complément atteignaient 123 avec Menjugate<sup>MD</sup> (Chiron), 141 avec Meningitec<sup>MC</sup> (Wyeth) et 564 avec NeisVac-C<sup>MD</sup> (North American Vaccine). Six mois après la vaccination, les TMG avaient chuté dans tous les groupes, mais demeuraient plus élevés avec NeisVac-C<sup>MD</sup> (19 avec Menjugate<sup>MD</sup>, 51 avec Meningitec<sup>MC</sup> et 166 avec NeisVac-C<sup>MC</sup>). De plus, le pourcentage de sujets dont le titre d'ABS (sérum de lapereau) était  $\geq 1:8$  était passé de 92 % de 4 à 6 semaines après la vaccination à 57 % 6 mois après l'immunisation par Menjugate<sup>MD</sup>, et les pourcentages correspondants à 4 à 6 semaines et à 6 mois étaient de 91 % et 75 % avec Meningitec<sup>MC</sup> et de 100 % et 86 % avec NeisVac-C<sup>MD</sup>.

A cross-sectional study was conducted by Snape et al.<sup>(36)</sup> in 94 toddlers at a median age of 2.3 years (range 1.4 to 3.2 years), who had been vaccinated with Meningitec<sup>TM</sup> (Wyeth Vaccines) a median of 1.8 years earlier (range 1.2 to 2.7 years). The children were assessed for circulating meningococcal antibody and 63% had a rSBA titre of  $< 1:8$ , and therefore were not considered protected.

McVernon et al.<sup>(37)</sup> assessed 16 four-year-olds who had been previously vaccinated with one dose of meningococcal C conjugate vaccine at 12 months of age. Only 25% of participants had what is considered a protective hSBA titre of  $\geq 1:4$  an average of 3 years after vaccination.

#### **Age for vaccination of adolescents:**

Primary vaccination at 10 years of age and older appears to provide good immune response up to approximately 4 to 5 years later, as demonstrated by the following two studies by Snape et al. It is anticipated that booster doses provided to adolescents in this age group who have been previously vaccinated as infants or toddlers will provide an even better immunologic response against serogroup C.

Snape et al.<sup>(38)</sup> retrospectively studied 987 adolescents aged 11-20 years of age (mean age 14.8 years) who were immunized with one of three meningococcal C conjugate vaccines (the majority receiving Menjugate<sup>®</sup> - Novartis) at 6-15 years of age. The mean time since immunization was 4.9 years. Among participants aged 11-13 (who were vaccinated at approximately 6-8 years of age), 79.1% (95% CI: 75.1 to 83.0%) still had a rSBA titre of  $\geq 1:8$ . By comparison, of those aged 14-16 years (vaccinated at approximately 9-11 years of age) and those aged 17-20 years (vaccinated at approximately 12-15 years of age), 87.3% (95% CI: 84.1 to 90.5%) and 88.2% (95% CI: 83.4 to 93.0%) had protective titres respectively. As well, the GMTs were significantly higher in the older two age groups compared to the younger age group - 147 (95% CI: 115 to 188) in 11-13 year olds, 300 (95% CI: 237 to 380) in 14-16 year olds and 360 (95% CI: 252 to 515) in 17-20 year olds.

Snape et coll.<sup>(36)</sup> ont mené une étude transversale chez 94 bambins d'un âge médian de 2,3 ans (intervalle de 1,4 à 3,2 ans) qui avaient été vaccinés au moyen de Meningitec<sup>MC</sup> (Wyeth Vaccines) 1,8 an (valeur médiane) auparavant (intervalle de 1,2 à 2,7 ans). Les enfants ont fait l'objet d'une évaluation visant à déterminer leur titre d'anticorps antiméningococciques circulants : 63 % avaient un titre d'ABS (sérum de lapereau)  $< 1:8$  et n'étaient donc pas considérés comme protégés.

McVernon et coll.<sup>(37)</sup> ont évalué 16 enfants de 4 ans qui avaient déjà reçu une dose de vaccin conjugué contre le sérotype C à l'âge de 12 mois. Seuls 25 % des participants avaient des titres d'ABS (sérum humain) considérés comme protecteurs ( $\geq 1:4$ ) en moyenne 3 ans après la vaccination.

#### **Âge pour la vaccination des adolescents**

La vaccination primaire à l'âge de 10 ans ou plus semble induire une bonne réponse immunitaire pendant 4 ou 5 ans, comme en témoignent les deux études suivantes réalisées par Snape et coll. Il est à prévoir que les doses de rappel administrées aux adolescents de ce groupe d'âge qui ont déjà été vaccinés alors qu'ils étaient des nourrissons ou des bambins induiront une réponse immunitaire encore meilleure contre le sérotype C.

Snape et coll.<sup>(38)</sup> ont mené une étude rétrospective auprès de 987 adolescents âgés de 11 à 20 ans (âge moyen : 14,8 ans) qui avaient été immunisés à l'aide de l'un des trois vaccins conjugués contre le sérotype C (la majorité à l'aide de Menjugate<sup>MD</sup> de Novartis) à l'âge de 6 à 15 ans. En moyenne, 4,9 années s'étaient écoulées depuis l'immunisation. Parmi les participants âgés de 11 à 13 ans (qui avaient été vaccinés à l'âge d'environ 6 à 8 ans), 79,1 % (IC à 95 % : 75,1 à 83,0 %) avaient toujours un titre d'ABS (sérum de lapereau)  $\geq 1:8$ . En comparaison, parmi ceux âgés de 14 à 16 ans (vaccinés à l'âge d'environ 9 à 11 ans) et ceux âgés de 17 à 20 ans (vaccinés à l'âge d'environ 12 à 15 ans), 87,3 % (IC à 95 % : 84,1 à 90,5 %) et 88,2 % (IC à 95 % : 83,4 à 93,0 %), respectivement, avaient des titres protecteurs. De même, les TMG étaient significativement plus élevés dans les deux groupes d'âge les plus élevés que dans le groupe d'âge le plus bas : 147 (IC à 95 % : 115 à 188) chez les 11 à 13 ans, 300 (IC à 95 % : 237 à 380) chez les 14 à 16 ans et 360 (IC à 95 % : 252 à 515) chez les 17 à 20 ans.



Similarly, Snape et al.<sup>(34)</sup> studied 260 13-15-years-olds vaccinated an average of 3.7 years previously (range 3.2-4.3 years) with Menjugate® (Chiron Vaccines). Of these adolescents, 83.9% (95% CI: 79.4-88.3%) had a hSBA of  $\geq 1:4$ .

It has been postulated that immunologic maturation may explain the different immunologic responses of adolescents, infants and toddlers to meningococcal vaccines.

De Wals et al.<sup>(39)</sup> estimated the life-time effectiveness of different immunization schedules using meningococcal C conjugate vaccine in a simulation model based on Canadian epidemiology. Herd immunity was not incorporated into the simulation model. The investigators determined that for long term control of IMD, the most efficient approach would be to offer a dose at 12 months of age and a catch-up around 12 years of age. The researchers postulated that the catch-up dose would need to be transformed to a booster if the immunity after the dose at 12 months of age waned by 3% or more per year. Data from the UK suggest that children immunized between 5 months and 2 years of age have a waning rate of 10% per year, and 3% per year in individuals immunized at an older age. Based on this data, a booster dose would be necessary to provide protection for adolescents immunized as infants or young children in current Canadian immunization schedules.

In those provinces / territories that currently offer adolescent programs, the most practical approach would be to continue these programs when previously vaccinated cohorts reach that age group. For provinces / territories without adolescent programs, the adolescent dose could be incorporated into existing opportunities for vaccination.

For children vaccinated with meningococcal C conjugate vaccine in later childhood, Trotter et al.<sup>(32)</sup> showed vaccine effectiveness of 100% (95% CI: 71 to 100 %) up to almost 4 years post-vaccination for children vaccinated at 4-6 years of age, and 88% (95% CI: 38 to 98%) for children vaccinated at 7-10 years of age. Snape et al. showed persistence of protective titres in most adolescents

Par ailleurs, Snape et coll.<sup>(34)</sup> ont réalisé une étude chez 260 adolescents de 13 à 15 ans vaccinés en moyenne 3,7 ans auparavant (intervalle de 3,2 à 4,3 ans) à l'aide de Menjugate<sup>MD</sup> (Chiron Vaccines). Parmi ces adolescents, 83,9 % (IC à 95 % : 79,4 % à 88,3 %) avaient des titres d'ABS (sérum humain)  $\geq 1:4$ .

On a postulé que la maturation du système immunitaire pourrait expliquer les différentes réponses immunitaires des adolescents, des nourrissons et des bambins aux vaccins antiméningococciques.

De Wals et coll.<sup>(39)</sup> ont estimé l'efficacité à vie de différents calendriers d'immunisation par le vaccin conjugué contre le sérotype C dans un modèle de simulation basé sur l'épidémiologie de la maladie au Canada. L'immunité collective n'était pas intégrée dans le modèle. Les chercheurs ont déterminé que, pour un contrôle de longue durée de la MI, la méthode la plus efficace consisterait à administrer une dose à l'âge de 12 mois et une dose de rattrapage vers l'âge de 12 ans. Les chercheurs ont postulé que la dose de rattrapage devrait être transformée en une dose de rappel si l'immunité après la dose administrée à 12 mois déclinait de 3 % ou plus par année. Il ressort de données provenant du Royaume-Uni que, chez les enfants immunisés entre l'âge de 5 mois et de 2 ans, l'immunité décline de 10 % par année, alors qu'elle ne décline que de 3 % par année chez les sujets immunisés à un âge plus avancé. D'après ces données, une dose de rappel serait nécessaire pour conférer une protection aux adolescents vaccinés au cours de leur première année de vie conformément aux calendriers d'immunisation canadiens actuels.

Dans les provinces/territoires qui offrent des programmes ciblant les adolescents, l'approche la plus pratique consisterait à poursuivre ces programmes lorsque les cohortes déjà vaccinées auront atteint ce groupe d'âge. Dans les provinces/territoires qui n'offrent pas de tels programmes, la dose destinée aux adolescents pourrait être administrée lorsqu'une occasion de vaccination se présente.

En ce qui concerne les enfants ayant reçu le vaccin conjugué contre le sérotype C plus tard au cours de l'enfance, Trotter et coll.<sup>(32)</sup> ont montré que l'efficacité du vaccin s'établissait à 100 % (IC à 95 % : 71 % à 100 %) pendant presque 4 ans après la vaccination chez les enfants vaccinés à l'âge de 4 à 6 ans et à 88 % (IC à 95 % : 38 % à 98 %) chez ceux vaccinés à l'âge de 7 à 10 ans. Snape et coll. ont démontré la persistance de titres protecteurs chez la plupart

approximately 4<sup>(34)</sup> and 5 years after vaccination with meningococcal C conjugate vaccine<sup>(38)</sup>.

No data is available to determine the duration of protection for meningococcal C conjugate vaccine beyond 4 to 5 years if given in later childhood; hence NACI is not providing guidance at this time regarding the timing of revaccination for provinces with a Grade 4 meningococcal C conjugate program or who conducted a mass catch-up immunization program using meningococcal C conjugate vaccine in 2001. Available evidence indicates that re-vaccination with a conjugate meningococcal vaccine after a previous dose of meningococcal C conjugate vaccine does not result in significant adverse effects<sup>(17;34)</sup>.

Re-immunization with a conjugate vaccine after polysaccharide meningococcal vaccination is recommended 6 months to 5 years after initial vaccination, depending on the age when first immunized and ongoing risk<sup>(2;40)</sup>. Therefore, children who received polysaccharide vaccination as a part of a mass immunization campaign in 2001 should receive a conjugate meningococcal vaccine in early adolescence.

#### ***Choice of products for early adolescent dose:***

The early adolescent dose could be given using either meningococcal C conjugate vaccine or quadrivalent conjugate meningococcal vaccine. Provinces / territories will need to consider their burden of illness from serogroups A, Y and W135 (as outlined in Tables 2 and 3) and the age distribution of cases by serogroup (as outlined in Table 4) which provide an indication of the number of IMD cases that might be prevented. They will also need to consider the differential in cost between monovalent and quadrivalent products and other local factors.

De Wals et al.<sup>(41)</sup> used a model that incorporates herd immunity and waning immunity to determine the IMD cases averted comparing three options: meningococcal C conjugate vaccine at 1 year of age; meningococcal C conjugate vaccine at 1 year of age and 12 years of age; and meningococcal C

des adolescents environ 4<sup>(34)</sup> et 5 ans après l'immunisation à l'aide du vaccin conjugué contre le séro groupe C<sup>(38)</sup>.

Il n'existe aucune donnée permettant de déterminer la durée de la protection conférée par le vaccin conjugué contre le séro groupe C au-delà de 4 ou 5 ans s'il est administré chez les enfants plus âgés; par conséquent, le CCNI n'offre pour l'heure aucune recommandation concernant le moment de la revaccination dans les provinces dotées d'un programme de vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de séro groupe C en 4<sup>e</sup> année ou celles qui ont mis en œuvre un programme d'immunisation de rattrapage de masse au moyen du vaccin conjugué contre le séro groupe C en 2001. Selon les données existantes, la revaccination à l'aide d'un vaccin conjugué contre le méningocoque après une dose antérieure de vaccin conjugué contre le séro groupe C n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs<sup>(17;34)</sup>.

La revaccination à l'aide d'un vaccin conjugué après l'administration d'un vaccin antiméningococcique polysaccharidique est recommandée de 6 mois à 5 ans après la primovaccination, selon l'âge au moment de la primovaccination et le risque actuel<sup>(2;40)</sup>. Par conséquent, les enfants qui ont reçu un vaccin polysaccharidique dans le cadre d'une campagne de vaccination de masse en 2001 devraient recevoir le vaccin conjugué contre le méningocoque au début de l'adolescence.

#### ***Choix des produits pour la dose administrée au début de l'adolescence***

Pour la dose destinée aux jeunes adolescents, on peut choisir soit un vaccin conjugué contre le séro groupe C soit un vaccin antiméningococcique quadrivalent conjugué. Les provinces/territoires devront examiner le fardeau de la maladie attribuable aux séro groupes A, Y et W135 (tableaux 2 et 3) et la distribution des cas selon le séro groupe et le groupe d'âge (tableau 4) pour obtenir une indication du nombre de cas de MI qui pourraient être prévenus. Ils devront aussi considérer les différences de coûts entre les vaccins monovalents et les vaccins quadrivalents ainsi que d'autres facteurs locaux.

De Wals et coll.<sup>(41)</sup> se sont servis d'un modèle qui intègre l'immunité collective et le déclin de l'immunité pour déterminer le nombre de cas de MI évités avec les trois options comparées : vaccin conjugué contre le séro groupe C à l'âge de 1 an; vaccin conjugué contre le séro groupe C à 1 an et à 12 ans; et vaccin conjugué contre le séro groupe C à 1 an et

conjugate vaccine at 1 year of age and quadrivalent conjugate vaccine at 12 years of age. For a study population of one million persons with no meningococcal vaccination, there would be 5.7 vaccine preventable IMD cases per year. Vaccination at 1 year of age with meningococcal C conjugate prevents 1.6 IMD cases per million population per year compared to no vaccination (28% reduction). Adding meningococcal C vaccine at 12 years of age prevents an additional 2.3 cases per million population per year, for an overall reduction of IMD reduction of 68% compared to no vaccination. Using quadrivalent conjugate meningococcal vaccine instead of meningococcal C conjugate vaccine for the 12 year booster prevents an additional 0.9 IMD cases per million population per year for a total reduction of 85%. The model estimates the cost per quality adjusted life years of each option and the incremental cost of each option.

The duration of protection for Menactra® is currently unknown; however, assuming a duration of protection of 10-15 years after an adolescent booster dose and using 2006 data, 6 additional cases of IMD per year could be prevented in Canada (5 cases of serogroup Y and 1 case of serogroup W-135) with a 100% effective quadrivalent vaccine compared to similarly effective meningococcal C conjugate vaccine given to adolescents. Under the 10-15 year duration assumption, the number needed to vaccinate to prevent one case of IMD would be 362,419 using the quadrivalent meningococcal vaccine and 543,628 using the monovalent conjugate C vaccine.

#### **Recommendations:**

Based on the evidence presented above and summarized in Table 9, NACI is now recommending that an adolescent dose of meningococcal vaccine be incorporated into the routine schedule, even if the adolescent was previously vaccinated as part of a routine infant or 1-year old vaccination program. The adolescent dose will help to ensure circulating antibody titres against serogroup C which appear to be important for ongoing protection against IMD. The optimal age for the adolescent dose appears to be around age 12. The adolescent dose can be provided using monovalent meningococcal C conjugate vaccine or quadrivalent con-

vaccin quadrivalent conjugué à 12 ans. Pour une population à l'étude de 1 million de personnes non vaccinées contre le méningocoque, on éviterait 5,7 cas de MI par année grâce à la vaccination. La vaccination à 1 an au moyen du vaccin contre le séro groupe C permet de prévenir 1,6 cas de MI pour 1 million d'habitants par année, comparativement à l'absence de vaccination (réduction de 28 %). L'ajout du vaccin contre le séro groupe C administré à l'âge de 12 ans permet de prévenir 2,3 autres cas pour 1 million d'habitants par année, ce qui équivaut à une réduction globale de la MI de 68 % comparativement à l'absence de vaccination. L'utilisation du vaccin antiméningococcique quadrivalent conjugué au lieu du vaccin conjugué contre le séro groupe C pour la dose de rappel à 12 ans permet de prévenir 0,9 autre cas de MI pour 1 million d'habitants par année, ce qui équivaut à une réduction totale de 85 %. Le modèle estime le coût par rapport aux années de vie ajustées par la qualité de chaque option et les coûts additionnels de chaque option.

La durée de la protection conférée par Menactra<sup>MD</sup> n'est pas connue actuellement. Toutefois, si l'on présume que la protection dure de 10 à 15 ans après la dose de rappel à l'adolescence et qu'on utilise les données de 2006, on peut estimer que 6 autres cas de MI pourront être prévenus par année au Canada (5 cas pour le séro groupe Y et 1 cas pour le séro groupe W135) avec un vaccin quadrivalent efficace à 100 % comparativement à un vaccin conjugué contre le séro groupe C d'une efficacité similaire administré aux adolescents. D'après la durée de protection présumée de 10 à 15 ans, le nombre de doses nécessaires pour prévenir un cas de MI serait de 362 419 avec le vaccin antiméningococcique quadrivalent et de 543 628 avec le vaccin monovalent conjugué contre le séro groupe C.

#### **Recommendations**

En s'appuyant sur les données présentées ci dessus et résumées au tableau 9, le CCNI recommande maintenant que l'administration d'une dose de vaccin antiméningococcique pour les adolescents soit intégrée au calendrier de vaccination systématique, et ce, même si l'adolescent a déjà été vacciné dans le cadre d'un programme de vaccination systématique des nourrissons ou des enfants de 1 an. La dose administrée aux adolescents aidera à s'assurer de la présence d'anticorps circulants à un titre protecteur contre le séro groupe C, ces anticorps semblant être importants pour la protection continue contre la MI. L'âge optimal d'administration de la dose chez les adolescents est d'environ 12 ans. Pour cette dose, on peut avoir recours au



jugate meningococcal vaccination for A, C, Y and W135; the choice will be influenced by several previously noted considerations.

*NACI Recommendation B - There is fair evidence to recommend.*

#### **Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccine for Children with Primary Antibody Deficiencies**

Primary antibody deficiencies are a group of at least 20 different disorders which involve decreased serum levels of one or more immunoglobulin types and increased susceptibility to encapsulated organisms such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis*<sup>(42;43)</sup>. NACI previously recommended that persons with antibody defects should be immunized against these pathogens<sup>(44)</sup>. Studies are not available assessing the effectiveness of conjugate meningococcal vaccine in this group. A study of 24 children 2 years of age or over (mean age 11.2 years) with primary antibody deficiencies was conducted to determine the immune response to bivalent (A + C) polysaccharide meningococcal vaccine<sup>(45)</sup>. In those receiving immunoglobulin replacement therapy, the vaccine was given three weeks after the last infusion. A total of 16 of the 24 (66.7%) patients with primary antibody deficiency developed a rSBA titre of  $\geq 1:8$  and/or a 4-fold rise in SBA from pre-vaccination to 3-weeks post-vaccination compared to 100% of the 15 age- and sex-matched controls. This study is summarized in Table 10.

Based on this study, two-thirds of the children with primary antibody deficiency responded to the polysaccharide vaccine. Given that vaccination with a conjugate vaccine results in higher GMTs than polysaccharide vaccines in this age group in healthy children<sup>(15;46)</sup>, it is expected that better responses will be observed using a conjugate meningococcal vaccine. NACI therefore recommends that children 2 years of age or older with primary antibody deficiencies be included in the high-risk group for which NACI recommends the quadrivalent conjugate meningococcal vaccine. Children with other immunodeficiency states in

vaccin monovalent conjugué contre le sérotype C ou au vaccin antiméningococcique quadrivalent conjugué contre les sérotypes A, C, Y et W135; le choix du vaccin se fera en fonction de plusieurs facteurs déjà mentionnés.

*Recommandation B du CCNI : Il existe des preuves acceptables pour recommander l'immunisation.*

#### **Administration du vaccin quadrivalent conjugué contre le méningocoque chez les enfants présentant un déficit primaire en anticorps**

Les déficits primaires en anticorps forment un groupe d'au moins 20 affections différentes qui entraînent une diminution du taux sérique d'un ou plusieurs types d'immunoglobulines et augmentent la susceptibilité à des microorganismes encapsulés tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*<sup>(42;43)</sup>. Le CCNI recommandait auparavant que les personnes présentant un déficit en anticorps soient immunisées contre ces agents pathogènes<sup>(44)</sup>. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'efficacité du vaccin antiméningococcique conjugué dans ce groupe. Cependant, une étude a été réalisée auprès de 24 enfants de 2 ans et plus (âge moyen de 11,2 ans) présentant un déficit primaire en anticorps afin de déterminer la réponse immunitaire au vaccin polysaccharidique bivalent (A + C) contre le méningocoque<sup>(45)</sup>. Chez les enfants qui recevaient un traitement de remplacement d'immunoglobulines, le vaccin a été administré 3 semaines après la dernière perfusion. Au total, chez 66,7 % des patients (16 sur 24) présentant un déficit primaire en anticorps, on a mesuré des titres d'ABS (sérum de lapereau)  $\geq 1:8$  et/ou observé une hausse du titre par un facteur de 4 trois semaines après la vaccination par rapport au titre avant la vaccination, comparativement à 100 % des témoins de 15 ans appariés pour l'âge et le sexe. L'étude est résumée au tableau 10.

D'après cette étude, les deux tiers des enfants présentant un déficit primaire en anticorps ont réagi au vaccin polysaccharidique. Comme la vaccination à l'aide d'un vaccin conjugué induit un TMG plus élevé que les vaccins polysaccharidiques chez les enfants en bonne santé de ce groupe d'âge<sup>(15;46)</sup>, on s'attend à l'obtention d'une meilleure réaction avec le vaccin antiméningococcique conjugué. Le CCNI recommande donc que les enfants de 2 ans ou plus qui présentent un déficit primaire en anticorps soient inclus dans le groupe à risque élevé pour lequel il recommande l'administration du vaccin antiméningococcique quadrivalent conjugué. Les enfants qui sont atteints d'autres types d'immunodéficience et chez lesquels

which it is possible that humoral function may be abnormal should also be considered as part of this group. Children from 2-10 years of age in high-risk groups should also receive a monovalent conjugate C vaccine if they have not already received this vaccine with at least a one-month interval between products.

*NACI Recommendation B - There is fair evidence to recommend.*

#### **Recommended research priorities**

Research to address the following outstanding questions is encouraged:

- the effectiveness of Menactra® and the duration of protection;
- comparison of the immunogenicity of Menactra® and meningococcal C conjugate vaccines;
- the impact of Menactra® on meningococcal carriage and herd immunity;
- the outcome of the Health Plan Consortium GBS Study and ongoing monitoring of the possible association between Menactra® and GBS;
- a safe and effective quadrivalent meningococcal vaccine for infants and children < 2 years of age;
- a safe and effective meningococcal vaccine against serogroup B IMD;
- the safety, immunogenicity and effectiveness of Menactra® in adults ≥ 56 years;
- the safety, immunogenicity and effectiveness of Menactra® in certain high-risk groups, such as the immunocompromised;
- the safety and/or immunogenicity of concomitant administration of Menactra® with other vaccines, such as dTap, human papillomavirus, hepatitis A and hepatitis B; and
- the epidemiology of meningococcal disease in Canada and the impact of provincial / territorial vaccination programs.

la fonction humorale pourrait être anormale devraient aussi être inclus dans ce groupe. Les enfants de 2 à 10 ans qui font partie d'un groupe à risque élevé devraient aussi recevoir un vaccin monovalent conjugué contre le sérotype C s'ils n'ont pas déjà reçu ce vaccin, et les deux produits devraient être administrés à au moins 1 mois d'intervalle.

*Recommandation B du CCNI : Il existe des preuves acceptables pour recommander l'immunisation.*

#### **Recommandations à l'égard des priorités de recherche**

Le CCNI encourage les recherches sur les questions en suspens suivantes :

- efficacité de Menactra<sup>MD</sup> et durée de la protection conférée par ce vaccin;
- comparaison de l'immunogénicité de Menactra<sup>MD</sup> et des vaccins conjugués contre le méningocoque de sérotype C;
- impact de Menactra<sup>MD</sup> sur le portage du méningocoque et l'immunité collective;
- résultat de la Health Plan Consortium GBS Study et surveillance continue de l'association possible entre Menactra<sup>MD</sup> et le SGB;
- vaccin antiméningococcique quadrivalent sûr et efficace chez les nourrissons et les enfants de < 2 ans;
- vaccin antiméningococcique sûr et efficace contre la MI causée par le sérotype B;
- innocuité, immunogénicité et efficacité de Menactra<sup>MD</sup> chez les adultes de ≥ 56 ans;
- innocuité, immunogénicité et efficacité de Menactra<sup>MD</sup> chez certains groupes à risque élevé, telles les personnes immunodéprimées;
- innocuité et/ou immunogénicité associées à l'administration de Menactra<sup>MD</sup> concomitante d'autres vaccins tels que le dcaT et les vaccins contre le virus du papillome humain, l'hépatite A et l'hépatite B;
- épidémiologie de la méningococcie au Canada et impact des programmes provinciaux/territoriaux de vaccination.

**Table 6 – Levels of evidence based on research design**

<b>I</b>	Evidence from randomized controlled trial(s)
<b>II-1</b>	Evidence from controlled trial(s) without randomization
<b>II-2</b>	Evidence from cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group using clinical outcome measures of vaccine efficacy
<b>II-3</b>	Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence.
<b>III</b>	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies and case reports, or reports of expert committees.

**Table 7 – Quality (internal validity) rating**

<b>Good</b>	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that meets all design-specific criteria* well.
<b>Fair</b>	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that does not meet (or it is not clear that it meets) at least one design-specific criterion* but has no known “fatal flaw”.
<b>Poor</b>	A study (including meta-analyses or systematic reviews) that has at least one design-specific* “fatal flaw”, or an accumulation of lesser flaws to the extent that the results of the study are not deemed able to inform recommendations.

\*General design specific criteria are outlined in Harris et al.<sup>(47)</sup>.

**Tableau 6 – Niveaux de preuve selon le plan de recherche**

<b>I</b>	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif randomisé.
<b>II-1</b>	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif sans randomisation.
<b>II-2</b>	Données obtenues dans le cadre d'études de cohortes ou d'études cas/témoins, réalisées de préférence par plus d'un centre ou groupe de recherche utilisant des mesures cliniques de l'efficacité d'un vaccin.
<b>II-3</b>	Données provenant de multiples études de séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données.
<b>III</b>	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et se basant sur des expériences cliniques, des études descriptives et des études de cas, ou rapports de comités d'experts.

**Tableau 7 – Cote de qualité (validité interne)**

<b>Bonne</b>	Étude (y compris les méta-analyses ou les études systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
<b>Modérée</b>	Étude (y compris les méta-analyses ou les études systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie* mais n'ayant pas connu de lacune majeure.
<b>Médiocre</b>	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ayant au moins une lacune majeure propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas aux résultats de l'étude d'alimenter les recommandations.

\*Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll.<sup>(47)</sup>.



**Table 8 – NACI Recommendations for Immunization**

- A** NACI concludes that there is **good** evidence to recommend immunization.
- B** NACI concludes that there is **fair** evidence to recommend immunization.
- C** NACI concludes that the existing evidence is **conflicting** and does not allow making a recommendation for or against immunization, however other factors may influence decision-making.
- D** NACI concludes that there is **fair** evidence to recommend against immunization.
- E** NACI concludes that there is **good** evidence to recommend against immunization.
- I** NACI concludes that there is **insufficient** evidence (in either quantity and/or quality) to make a recommendation, however other factors may influence decision-making.

**Table 9 – Summary of Evidence used to Support the Recommendation for a Routine Meningococcal Conjugate Vaccine Dose in Early Adolescence**

**Tableau 8 – Recommandations du CCNI concernant l'immunisation**

- A** Le CCNI conclut qu'il existe des preuves **suffisantes** pour recommander l'immunisation.
- B** Le CCNI conclut qu'il existe des preuves **acceptables** pour recommander l'immunisation.
- C** Le CCNI conclut que les preuves qui existent sont **contradictoires** et ne permettent pas de recommander ou de déconseiller l'immunisation; toutefois, d'autres facteurs pourraient influencer sur la prise de décisions.
- D** Le CCNI conclut qu'il existe des preuves **acceptables** pour déconseiller l'immunisation.
- E** Le CCNI conclut qu'il existe des preuves **suffisantes** pour déconseiller l'immunisation.
- I** Le CCNI conclut qu'il n'existe pas de preuves **suffisantes** (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; toutefois, d'autres facteurs pourraient influencer sur la prise de décisions.

**Tableau 9 – Résumé des preuves utilisées pour étayer la recommandation relative à l'administration systématique d'une dose de vaccin antiméningococcique conjugué au début de l'adolescence**

Study	Study Type/Description	Number of participants	Outcome measure	Level of Evidence	Quality Rating
<b>Summary of evidence that memory response not sufficient for IMD protection</b>					
Auckland et al. 2006 <sup>(33)</sup>	Case-Control • study of children with laboratory confirmed serogroup C IMD • cases vaccinated • controls unvaccinated	serogroup C IMD cases • 56 vaccine failures • 55 unvaccinated controls	Serological indicators at disease onset and at convalescence: rSBA GMTs or titre $\geq 8$ , IgG concentrations and avidity indices	II-2	Fair • controls were a convenience sample (based on available stored serum)
Snape et al. 2006 <sup>(34)</sup>	Randomized Trial • allocation to booster with meningococcal polysaccharide vaccine or meningococcal C conjugate vaccine	274 healthy 13-15 years olds who had received Menjugate 3.2 to 4.3 years previously	Serological indicators: hSBA titres $\geq 8$ and GMTs and IgG GMCs measured prebooster vaccination and on various days post vaccination	I	Good • immunogenicity trial
<b>Summary of evidence of waning effectiveness and immunity after vaccination in early childhood</b>					
Trotter et al. 2004 <sup>(32)</sup>	Cohort study • prospective surveillance of children vaccinated with meningococcal C conjugate vaccine as a part of national program in the United Kingdom	53 vaccine failures	Laboratory confirmed serogroup C IMD > 10 days 4 years post-vaccination	II-2	Fair • large effectiveness study • non-inception cohort • cases passively collected • coverage rates estimated

Larrauri et al. 2005 <sup>(35)</sup>	Cohort • prospective surveillance of children vaccinated with meningococcal C conjugate vaccine in the infant and catch up program in Spain	32 vaccine failures	Laboratory confirmed serogroup C IMD up to up to 4 years post-vaccination	II-2	Laboratory confirmed serogroup C IMD up to 4 years post-vaccination
Richmond et al. 2001 <sup>(30)</sup>	Randomized Trial • randomized to receive one of three meningococcal C conjugate vaccines with a polysaccharide (A+C) booster 6 months later	226 children • age 12-18 months	Indicators of immunity measured before vaccination and 4-6 weeks after vaccination using rSBA $\geq 8$ and $\geq 32$ and GMTs, GMC and GMAI	1	Good • immunogenicity trial • unblinded allocation • laboratory staff blinded
Snape et al. 2005 <sup>(36)</sup>	Cross sectional • seroprevalence of protective titres after immunization study	94 children Age 1.4 to 3.2 years at vaccination and 3.5 to 4.7 years at follow up	Persistence of immunity using rSBA GMTs and titres $< 1/8$ , and IgG GMC	II-2	Fair • convenience sample • unknown representativeness
McVernon et al. 2002 <sup>(37)</sup>	Follow up to a randomized trial • cases were 4 year olds who had received various schedules of meningococcal C conjugate and polysaccharide (A + C) vaccine in infancy and at one year of age in a previous study; in this study, all received booster meningococcal C conjugate vaccine at 4 years of age along with a previously unvaccinated control group	• 95 vaccinated cases • 103 unvaccinated controls • controls were age matched from the same general practice surgeries as the cases	Indicators of immunity measured before and 28 to 42 days after vaccination using hSBA $> 1/4$ and $> 1/8$ and GMTs, and high avidity IgG CMCs	II-2	Fair • investigators do not appear to be blinded • loss to follow up from original study

#### Summary of evidence regarding the age of vaccination of adolescents

Snape et al. 2008 <sup>(38)</sup>	Cross Sectional • seroprevalence of protective anti-meningococcal antibodies in adolescents immunized with one of three serogroup C conjugate vaccines ~5 years prior	987 adolescents	Serological indicators: rSBA GMTs and titres of $\geq 1:8$ and $1:128$ and IgG GMC.	II-3	Fair • immunogenicity study • convenience sample
Snape et al. 2006 <sup>(34)</sup>	See above				
DeWals et al. 2006 <sup>(39)</sup>	Model based evaluation • relative efficacy of different schedules for prevention of meningococcal C disease	n/a		Modelling studies do not fit into current evidence-based medicine evaluation schemes	
Trotter et al. 2004 <sup>(32)</sup>	See above				

#### Summary of evidence regarding the choice of products for early adolescent booster dose

DeWals et al. 2007 <sup>(41)</sup>	Model based cost effectiveness analysis			Modelling studies do not fit into current evidence-based medicine evaluation schemes	
------------------------------------	---	--	--	--	--

hSBA- Serum bactericidal assay using human complement; rSBA- Serum bactericidal assay using rabbit complement; GMT- Geometric mean titres; GMC - Geometric mean antibody concentration; GMAI - Geometric mean avidity indices

Étude	Type d'étude/description	Nombre de participants	Critères d'évaluation	Niveau de preuve	Cote de qualité
<b>Résumé des preuves relatives à l'insuffisance de la réponse anamnétique pour la protection contre la MI</b>					
Auckland et coll., 2006 <sup>(33)</sup>	Cas/témoins <ul style="list-style-type: none"> <li>étude chez des enfants atteints d'une MI à séro groupe C confirmée en laboratoire</li> <li>cas vaccinés</li> <li>témoins non vaccinés</li> </ul>	Cas de MI à séro groupe C <ul style="list-style-type: none"> <li>56 cas d'échec vaccinal</li> <li>55 témoins non vaccinés</li> </ul>	Indicateurs sérologiques au début de la maladie et pendant la convalescence : TMB ou titre d'ABS (sérum de lapereau) $\geq 8$ , concentrations et indices d'avidité des IgG	II-2	Acceptable <ul style="list-style-type: none"> <li>les témoins étaient un échantillon de commodité (basé sur les sérums disponibles)</li> </ul>
Snape et coll., 2006 <sup>(34)</sup>	Essai randomisé <ul style="list-style-type: none"> <li>attribution d'une dose de rappel par le vaccin conjugué contre le séro groupe C ou le vaccin polysaccharidique</li> </ul>	274 sujets de 13 à 15 ans en bonne santé ayant reçu Menjugate de 3,2 à 4,3 ans auparavant	Indicateurs sérologiques : titres d'ABS (sérum humain) $\geq 8$ , et CMG des IgG et TMG mesurés avant la dose de rappel et différents jours après la vaccination	I	Suffisante <ul style="list-style-type: none"> <li>étude d'immunogénicité</li> </ul>
<b>Résumé des preuves relatives au déclin de l'efficacité et de l'immunité après la vaccination chez le jeune enfant</b>					
Trotter et coll., 2004 <sup>(32)</sup>	Étude de cohortes <ul style="list-style-type: none"> <li>surveillance prospective d'enfants ayant reçu le vaccin conjugué contre le séro groupe C dans le cadre du programme de vaccination national du Royaume-Uni</li> </ul>	53 cas d'échec vaccinal	MI à séro groupe C confirmée en laboratoire et survenue de 11 jours à 4 ans après la vaccination	II-2	Acceptable <ul style="list-style-type: none"> <li>vaste étude d'efficacité</li> <li>cohorte non incipiente</li> <li>recrutement passif des cas</li> <li>taux de couverture estimés</li> </ul>
Larrauri et al. 2005 <sup>(35)</sup>	Étude de cohortes <ul style="list-style-type: none"> <li>surveillance prospective d'enfants ayant reçu le vaccin conjugué contre le séro groupe C dans le cadre du programme de vaccination des nourrissons et du programme de rattrapage en Espagne</li> </ul>	32 cas d'échec vaccinal	MI à séro groupe C confirmée en laboratoire et survenue jusqu'à 4 ans après la vaccination	II-2	Acceptable <ul style="list-style-type: none"> <li>vaste étude d'efficacité</li> <li>cohorte non incipiente</li> <li>recrutement passif des cas</li> <li>taux de couverture estimés</li> </ul>
Richmond et coll., 2001 <sup>(30)</sup>	Essai randomisé <ul style="list-style-type: none"> <li>sujets répartis au hasard de façon à recevoir un des trois vaccins conjugués contre le séro groupe C avec une dose de rappel de vaccin polysaccharidique (A + C) 6 mois plus tard</li> </ul>	226 enfants de 12 à 18 mois	Indicateurs de l'immunité mesurés avant la vaccination et 4 à 6 semaines après la vaccination au moyen du titre d'ABS (sérum de lapereau) $\geq 8$ et $\geq 32$ et des TMG, de la CMG et de l'IAMG	I	Suffisante <ul style="list-style-type: none"> <li>étude d'immunogénicité</li> <li>attribution sans insu</li> <li>attribution des sujets non divulguée au personnel de laboratoire</li> </ul>
Snape et coll., 2005 <sup>(36)</sup>	Étude transversale <ul style="list-style-type: none"> <li>séroprévalence des titres protecteurs après une étude d'immunisation</li> </ul>	94 enfants âgés de 1,4 à 3,2 ans au moment de la vaccination et de 3,5 à 4,7 ans au moment du suivi	Persistance de l'immunité mesurée au moyen des TMG et des titres d'ABS (sérum de lapereau) $< 1:8$ , et de la CMG des IgG	II-2	Acceptable <ul style="list-style-type: none"> <li>échantillon de commodité</li> <li>représentativité inconnue</li> </ul>



McVernon et coll., 2002 <sup>(37)</sup>	<p>Suivi d'un essai randomisé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cas âgés de 4 ans ayant reçu le vaccin conjugué contre le sérotype C et le vaccin polysaccharidique (A + C) selon divers calendriers à &lt; 1 an et à 1 an dans le cadre d'une étude précédente; dans cette étude, tous les enfants ont reçu une dose de rappel de vaccin conjugué contre le sérotype C à 4 ans tout comme un groupe témoin dont les sujets n'avaient jamais été vaccinés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>95 cas vaccinés</li> <li>103 témoins non vaccinés</li> <li>témoins appariés pour l'âge et choisis dans le même service de chirurgie générale que les cas</li> </ul>	Indicateurs de l'immunité mesurés avant la vaccination et 28 et 42 jours après la vaccination au moyen des ABS (sérum humain) > 1:4 et > 1:8 et des TMG, et de la CMG des IgG de forte avidité	II-2	<p>Fair</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>les chercheurs semblaient savoir dans quel groupe les sujets étaient répartis</li> <li>perte de vue de sujets de l'étude initiale</li> </ul>
<b>Résumé des preuves relatives à l'âge pour la vaccination des adolescents</b>					
Snapé et coll., 2008 <sup>(38)</sup>	<p>Étude transversale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>séroprévalence d'un titre protecteur d'anticorps antiméningococciques chez des adolescents ayant reçu l'un des trois vaccins conjugués contre le sérotype C environ 5 ans auparavant</li> </ul>	987 adolescents	Indicateurs sérologiques : TMG et titres des ABS (sérum de lapereau) ≥ 1:8 et 1:128, et CMG des IgG.	II-3	<p>Fair</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>étude d'immunogénicité</li> <li>échantillon de commodité</li> </ul>
Snapé et coll., 2006 <sup>(34)</sup>	Voir ci-dessus				
DeWals et coll., 2006 <sup>(39)</sup>	<p>Évaluation basée sur un modèle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>efficacité relative de différents calendriers dans la prévention de la MI à sérotype C</li> </ul>	s.o.		Les études de modélisation ne cadrent pas avec les modèles actuels d'évaluation de la médecine basée sur des faits probants	
Trotter et coll., 2004 <sup>(32)</sup>	Voir ci-dessus				
<b>Résumé des preuves relatives au choix des produits pour la dose de rappel administrée au début de l'adolescence</b>					
DeWals et coll., 2007 <sup>(41)</sup>	Analyse coût-efficacité basée sur un modèle			Les études de modélisation ne cadrent pas avec les modèles actuels d'évaluation de la médecine basée sur des faits probants	

ABS (sérum humain) : épreuve de titrage des anticorps bactéricides sériques utilisant comme source de complément du sérum humain; ABS (sérum de lapereau) : épreuve de titrage des anticorps bactéricides sériques utilisant comme source de complément du sérum de lapereau; TMG : titre moyen géométrique; CMG : concentration moyenne géométrique des anticorps; IAMG : indice d'avidité moyen géométrique.

**Table 10 – Summary of Evidence used to Support the Recommendation for Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccine for Children with Primary Antibody Deficiencies**

**Tableau 10 – Résumé des faits probants utilisés pour étayer la recommandation relative à l'administration du vaccin quadrivalent conjugué contre le méningocoque chez les enfants présentant un déficit primaire en anticorps**

Study	Study Type/Description	Number of participants	Outcome measure	Level of Evidence	Quality Rating
Summary of evidence that memory response not sufficient for IMD protection					
Rezaei et al. 2007 <sup>(45)</sup>	Non-randomized controlled trial • cases and controls received meningococcal polysaccharide (A + C) vaccine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 cases with primary antibody deficiency (mean age 11.2 years)</li> <li>• 15 healthy age-matched controls</li> </ul>	Serological indicators: measured before and 3 weeks after vaccination, rSBA $\geq 1/8$ and $\geq 4$ fold rise and GMTs	II-2	Fair <ul style="list-style-type: none"> <li>• studies polysaccharide vaccine not conjugate</li> <li>• small numbers</li> <li>• includes a number of different immunodeficiencies</li> </ul>

rSBA- Serum bactericidal assay using rabbit complement; GMT- Geometric mean titres.

Étude	Type d'étude/ description	Nombre de participants	Critères d'évaluation	Niveau de preuve	Cote de qualité
Résumé des faits probants relatifs à l'insuffisance de la mémoire immunitaire pour une protection contre la MI					
Rezaei et coll., 2007 <sup>(46)</sup>	Essai comparatif non randomisé • les cas et les témoins ont reçu le vaccin polysaccharidique (A + C) contre le méningocoque	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 cas présentant un déficit primaire en anticorps (âge moyen de 11.2 ans)</li> <li>• 15 témoins en santé appariés pour l'âge</li> </ul>	Indicateurs sérologiques : mesurés avant la vaccination et 3 semaines après la vaccination, ABS (sérum de lapereau) $\geq 1:8$ et augmentation par un facteur $\geq 4$ des ABS (sérum de lapereau) et TMG	II-2	Acceptable <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porte sur le vaccin polysaccharidique non conjugué</li> <li>• petits nombres</li> <li>• inclut un certain nombre d'immunodéficiences</li> </ul>

ABS (sérum de lapereau) : épreuve de titrage des anticorps bactéricides sériques utilisant comme source de complément du sérum de lapereau; TMG : titre moyen géométrique.

## REFERENCE LIST

- (1) National Advisory Committee on Immunisation (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Statement on recommended use of meningococcal vaccines. Canada Communicable Disease Report 2001; 27:2-36.
- (2) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on conjugate meningococcal vaccine for serogroups A, C, Y and W135. An Advisory Committee Statement (ACS). Canada Communicable Disease Report 2007; 33(ACS-3):1-23.
- (3) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Meningococcal C conjugate vaccination recommendations for infants. An Advisory Committee Statement (ACS). Canada Communicable Disease Report 2007; 33(ACS-11):1-12.
- (4) Public Health Agency of Canada. National Enhanced Invasive Meningococcal Surveillance. 2008. Ottawa, Ontario, Canada.
- (5) Squires SG, Deeks SL, Tsang RS. Enhanced surveillance of invasive meningococcal disease in Canada: 1 January, 1999, through 31 December, 2001. Canada Communicable Disease Report 2004; 30(3):17-28.
- (6) Law DK, Lorange M, Ringuette L, et al. Invasive meningococcal disease in Québec, Canada, due to an emerging clone of ST-269 serogroup B meningococci with serotype antigen 17 and serosubtype antigen P1.19 (B:17:P1.19). Journal of Clinical Microbiology 2006; 44(8):2743-2749.
- (7) Public Health Agency of Canada. *Publicly Funded Immunization Programs in Canada - Routine Schedule for Infants and Children*. [http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1\\_e.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1_e.html) Accessed on 10-6-2008.

## RÉFÉRENCES

- (1) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). « Déclaration sur l'utilisation recommandée des vaccins antiméningococciques », *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 2001, 27, 2-36.
- (2) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). « Déclaration sur le vaccin conjugué contre le méningocoque, sérogroupes A, C, Y et W135 ». Une déclaration d'un comité consultatif (DCC), *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 2007, 33(DCC-3), 1-23.
- (3) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). « Recommandations concernant l'administration des vaccins conjugués contre le méningocoque de séro groupe C aux nourrissons ». Une déclaration d'un comité consultatif (DCC), *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 2007, 33(DCC-11), 1-12.
- (4) Agence de la santé publique du Canada. *National Enhanced Invasive Meningococcal Surveillance*, 2008, Ottawa, Ontario, Canada.
- (5) Squires, S.G., S.L. Deeks et R.S. Tsang. « Surveillance accrue des méningococcies invasives au Canada : du 1<sup>er</sup> janvier 1999 au 31 décembre 2001 », *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 2004, 30(3), 17-28.
- (6) Law DK, Lorange M, Ringuette L et coll. Invasive meningococcal disease in Québec, Canada, due to an emerging clone of ST-269 serogroup B meningococci with serotype antigen 17 and serosubtype antigen P1.19 (B:17:P1.19). *Journal of Clinical Microbiology* 2006; 44(8):2743-2749.
- (7) Agence de la santé publique du Canada. *Programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada - Calendrier d'immunisation systématique des nourrissons et des enfants*. <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-fra.php>. Consulté le 10 juin 2008.



- (8) Population Health Division, Alberta Health and Wellness. *Alberta's Meningococcal Immunization Campaign; An Overview and Assessment, April to September 2001*. <http://www.health.alberta.ca/documents/Meningococcal-Campaign-2001.pdf> Accessed on 09-02-2009.
- (9) Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *The Lancet Infectious Diseases* 2005; 5(1):21-30.
- (10) Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *Journal of Experimental Medicine* 1969; 129(6): 1307-1326.
- (11) Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection--serum bactericidal antibody activity. *Vaccine* 2005; 23(17-18):2222-2227.
- (12) Gheesling LL, Carlone GM, Pais LB et al. Multicenter comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup C anti-capsular polysaccharide antibody levels measured by a standardized enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Microbiology* 1994; 32(6):1475-1482.
- (13) Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC et al. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18(7-8):641-646.
- (14) Menactra® Product Monograph. [http://www.menactra.ca/UserFiles/File/Menactra\\_HCP\\_EN.pdf](http://www.menactra.ca/UserFiles/File/Menactra_HCP_EN.pdf) Accessed on 11-5-2008.
- (15) Pichichero M, Casey J, Blatter M et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24(1):57-62.
- (8) Population Health Division, Alberta Health and Wellness. *Alberta's Meningococcal Immunization Campaign; An Overview and Assessment, April to September 2001*. <http://www.health.alberta.ca/documents/Meningococcal-Campaign-2001.pdf> Consulté le 9 février 2009.
- (9) Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *The Lancet Infectious Diseases* 2005; 5(1):21-30.
- (10) Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *Journal of Experimental Medicine* 1969; 129(6):1307-1326.
- (11) Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection--serum bactericidal antibody activity. *Vaccine* 2005; 23(17-18):2222-2227.
- (12) Gheesling LL, Carlone GM, Pais LB et coll. Multicenter comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup C anti-capsular polysaccharide antibody levels measured by a standardized enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Microbiology* 1994; 32(6):1475-1482.
- (13) Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC et coll. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18(7-8):641-646.
- (14) Monographie de produit - Menactra<sup>MC</sup>. [http://www.menactra.ca/UserFiles/File/Menactra\\_HCP\\_FR.pdf](http://www.menactra.ca/UserFiles/File/Menactra_HCP_FR.pdf). Consulté le 11 mai 2008.
- (15) Pichichero M, Casey J, Blatter M et coll. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24(1):57-62.

- |  |   |
|--|---|
| <p>(16) sanofi pasteur Update on Menactra®. National Advisory Committee on Immunization; 2008.</p> <p>(17) El Bashir H., Heath PT, Papa T et al. Antibody responses to meningococcal (groups A, C, Y and W135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in children who previously received meningococcal C conjugate vaccine. <i>Vaccine</i> 2006; 24(14):2544-2549.</p> <p>(18) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices. Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to Vaccinate all Persons Aged 11-18 Years with Meningococcal Conjugate Vaccine. <i>MMWR - Morbidity &amp; Mortality Weekly Report</i> 2007; 56(31):794-795.</p> <p>(19) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June 2005-September 2006. <i>MMWR - Morbidity &amp; Mortality Weekly Report</i> 2006; 55(41):1120-1124.</p> <p>(20) J. Iskander, Meningococcal Conjugate Vaccine and Guillain-Barré syndrome. National Advisory Committee on Immunization; 2008.</p> <p>(21) Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. <i>Current Opinion in Neurology</i> 2001; 14(5):605-613.</p> <p>(22) Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B et al. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. <i>Neurology</i> 2008; 70(18):1608-1613.</p> <p>(23) Deceuninck G, Boucher RM, De Wals P et al. Epidemiology of Guillain Barré Syndrome in the Province of Québec. <i>The Canadian Journal of Neurological Sciences</i> 2008; 35(4):1-4.</p> | <p>(16) Sanofi Pasteur. Update on Menactra®. National Advisory Committee on Immunization, 2008.</p> <p>(17) El Bashir H., Heath PT, Papa T et coll. Antibody responses to meningococcal (groups A, C, Y and W135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in children who previously received meningococcal C conjugate vaccine. <i>Vaccine</i> 2006; 24(14):2544-2549.</p> <p>(18) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices. Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to Vaccinate all Persons Aged 11-18 Years with Meningococcal Conjugate Vaccine. <i>MMWR - Morbidity &amp; Mortality Weekly Report</i> 2007; 56(31):794-795.</p> <p>(19) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June 2005-September 2006. <i>MMWR - Morbidity &amp; Mortality Weekly Report</i> 2006; 55(41):1120-1124.</p> <p>(20) Iskander, J. Meningococcal Conjugate Vaccine and Guillain-Barré syndrome. National Advisory Committee on Immunization; 2008.</p> <p>(21) Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. <i>Current Opinion in Neurology</i> 2001; 14(5):605-613.</p> <p>(22) Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B et coll. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. <i>Neurology</i> 2008; 70(18):1608-1613.</p> <p>(23) Deceuninck G, Boucher RM, De Wals P, et coll. « Epidemiology of Guillain Barré Syndrome in the Province of Québec », <i>Le Journal canadien des sciences neurologiques. The Canadian Journal of Neurological Sciences</i>, 2008, 35(4),1-4.</p> |
|--|---|

- |  |  |
|--|--|
| <p>(24) Cartwright K. Meningococcal carriage and disease. Chichester, United Kingdom: John Wiley &amp; Sons; 1995.</p> <p>(25) Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. <i>American Journal of Epidemiology</i> 2005; 162(1):89-100.</p> <p>(26) Borrow R, Goldblatt D, Andrews N et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. <i>Journal of Infectious Diseases</i> 2002; 186(9):1353-1357.</p> <p>(27) Borrow R, Goldblatt D, Finn A et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. <i>Infection &amp; Immunity</i> 2003; 71(10):5549-5555.</p> <p>(28) MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 2000; 283(21):2795-2801.</p> <p>(29) Richmond P, Borrow R, Miller E et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. <i>Journal of Infectious Diseases</i> 1999; 179(6):1569-1572.</p> <p>(30) Richmond P, Borrow R, Goldblatt D et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. <i>Journal of Infectious Diseases</i> 2001; 183(1):160-163.</p> <p>(31) Meningococcal infection - meningococcal meningitis. In: Heymann DL, editor. <i>Control of Communicable Disease Manual</i>. 18<sup>th</sup> ed. Washington: American Public Health Association; 2004. pp 359-366.</p> | <p>(24) Cartwright K. Meningococcal carriage and disease. Chichester, United Kingdom: John Wiley &amp; Sons; 1995.</p> <p>(25) Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. <i>American Journal of Epidemiology</i> 2005; 162(1):89-100.</p> <p>(26) Borrow R, Goldblatt D, Andrews N et coll. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. <i>Journal of Infectious Diseases</i> 2002; 186(9):1353-1357.</p> <p>(27) Borrow R, Goldblatt D, Finn A et coll. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. <i>Infection &amp; Immunity</i> 2003; 71(10):5549-5555.</p> <p>(28) MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et coll. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 2000; 283(21):2795-2801.</p> <p>(29) Richmond P, Borrow R, Miller E et coll. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. <i>Journal of Infectious Diseases</i> 1999; 179(6):1569-1572.</p> <p>(30) Richmond P, Borrow R, Goldblatt D et coll. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. <i>Journal of Infectious Diseases</i> 2001; 183(1):160-163.</p> <p>(31) Meningococcal infection - meningococcal meningitis. In: Heymann DL, editor. <i>Control of Communicable Disease Manual</i>. 18<sup>th</sup> ed. Washington: American Public Health Association; 2004. pp 359-366.</p> |
|--|--|



- (32) Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364(9431):365-367.
- (33) Auckland C, Gray S, Borrow R et al. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *Journal of Infectious Diseases* 2006; 194(12):1745-1752.
- (34) Snape MD, Kelly DF, Salt P et al. Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43(11):1387-1394.
- (35) Larrauri A, Cano R, Garcia M et al. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005; 23(32):4097-4100.
- (36) Snape MD, Kelly DF, Green B et al. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24(2):128-131.
- (37) McVernon J, MacLennan J, Buttery J et al. Safety and immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002; 21(8):747-753.
- (38) Snape MD, Kelly DF, Lewis S et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *British Medical Journal* 2008; 336(7659):1487-1491.
- (39) De Wals P, Trottier P, Pépin J. Relative efficacy of different immunization schedules for the prevention of serogroup C meningococcal disease: a model-based evaluation. *Vaccine* 2006; 24(17):3500-3504.
- (32) Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB et coll. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364(9431):365-367.
- (33) Auckland C, Gray S, Borrow R et coll. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *Journal of Infectious Diseases* 2006; 194(12):1745-1752.
- (34) Snape MD, Kelly DF, Salt P et coll. Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43(11):1387-1394.
- (35) Larrauri A, Cano R, Garcia M et coll. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005; 23(32):4097-4100.
- (36) Snape MD, Kelly DF, Green B et coll. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24(2):128-131.
- (37) McVernon J, MacLennan J, Buttery J et coll. Safety and immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002; 21(8):747-753.
- (38) Snape MD, Kelly DF, Lewis S et coll. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *British Medical Journal* 2008; 336(7659):1487-1491.
- (39) De Wals P, Trottier P, Pépin J. Relative efficacy of different immunization schedules for the prevention of serogroup C meningococcal disease: a model-based evaluation. *Vaccine* 2006; 24(17):3500-3504.

- (40) National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide, 7<sup>th</sup> ed. 2006. pp 246.
- (41) De Wals P, Coudeville L, Trottier P et al. Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2007; 25(29):5433-5440.
- (42) Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical Immunology* 1999; 92(1):34-48.
- (43) Lear S, Eren E, Findlow J et al. Meningococcal meningitis in two patients with primary antibody deficiency treated with replacement intravenous immunoglobulin. *Journal of Clinical Pathology* 2006; 59(11):1191-1193.
- (44) National Advisory Committee on Immunization. Canadian Immunization Guide, 7<sup>th</sup> ed. 2006. pp 121.
- (45) Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD et al. Serum bactericidal antibody response to serogroup C polysaccharide meningococcal vaccination in children with primary antibody deficiencies. *Clinical & Vaccine Immunology*: 2008; 15(4):607-611.
- (46) Keyserling H, Papa T, Koranyi K et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2005; 159(10):907-913.
- (47) Harris R, Helfand M, Woolf S et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *American Journal of Preventive Medicine* 2001; 20:21-35.
- (40) Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*, 7<sup>e</sup> éd., 2006, p. 289.
- (41) De Wals P, Coudeville L, Trottier P et coll. Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2007; 25(29):5433-5440.
- (42) Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical Immunology* 1999; 92(1):34-48.
- (43) Lear S, Eren E, Findlow J et coll. Meningococcal meningitis in two patients with primary antibody deficiency treated with replacement intravenous immunoglobulin. *Journal of Clinical Pathology* 2006; 59(11):1191-1193.
- (44) Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*, 7<sup>e</sup> éd., 2006, p. 132.
- (45) Rezaei N, Aghamohammadi A, Siadat SD et coll. Serum bactericidal antibody response to serogroup C polysaccharide meningococcal vaccination in children with primary antibody deficiencies. *Clinical & Vaccine Immunology*: 2008; 15(4):607-611.
- (46) Keyserling H, Papa T, Koranyi K et coll. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2005; 159(10):907-913.
- (47) Harris R, Helfand M, Woolf S et coll. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *American Journal of Preventive Medicine* 2001; 20:21-35.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) does not assume responsibility for accuracy or authority. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

This publication can be accessed via Internet using a Web browser at  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/>>

(On-line) ISSN 1481-8531  
©Minister of Health 2008

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ne peut être tenue responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix) la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

On peut avoir accès à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/>>

(En direct) ISSN 1481-8531  
©Ministre de la Santé 2008